



Tesis Doctoral: Valor de la proteína morfogenética 7 (BMP-7) en la artrodesis lumbar [Ana Mª Cerván de la Haba](#) 2015



Valor de la proteína morfogenética 7 (BMP-7) en la artrodesis lumbar

Cohorte experimental
con 7 años de seguimiento

Ana Mª Cerván de la Haba
Tesis Doctoral


Director: Prof. Dr. Enrique Guerrero Parra
Departamento de Especialidades
Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología

Málaga Noviembre 2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Ana María Cerván de la Haba

 <http://orcid.org/0000-0002-9004-911X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Departamento de Especialidades Quirúrgicas,
Bioquímica e Inmunología

Valor de la Proteína Morfogenética 7 (BMP-7) en la artrodesis lumbar

Cohorte experimental con 7 años de seguimiento

TESIS DOCTORAL

Ana M^a Cerván de la Haba

Director: Prof. Dr. Enrique Guerado Parra

Málaga Noviembre de 2015

Prof. Dr. Enrique Guerado Parra, Profesor Titular del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA

Que D^a. Ana María Cerván de la Haba ha realizado bajo mi dirección el trabajo experimental que ha llevado a la redacción de la presente memoria de Tesis Doctoral, titulado “**Valor de la Proteína Morfogenética 7 en la artrodesis lumbar. Cohorte experimental con 7 años de seguimiento**”. Considerando que cumple los criterios del método científico para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente documento en Málaga, a 12 de Noviembre de 2015.

Fdo.: Enrique Guerado Parra

Licenciada Ana María Cerván de la Haba, Médico especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología,

DECLARO

Que soy autora del trabajo **“Valor de la Proteína Morfogenética 7 en la artrodesis lumbar. Cohorte experimental con 7 años de seguimiento”**, realizado en el Hospital Universitario Costa del Sol del Distrito Universitario de Málaga bajo la dirección del Prof. Dr. Enrique Guerado Parra. Que este trabajo es original y se ha realizado con respecto a los criterios éticos y científicos para optar al Grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente documento en Málaga, a 12 de Noviembre de 2015

Fdo.:Ana María Cerván de la Haba

Créditos

El presente trabajo de Tesis Doctoral se ha desarrollado a partir de los siguientes proyectos de investigación clínica:

1. Proyecto de la Consejería de Salud **PI-0437-2007**. Título del proyecto: Estudio de la efectividad de la BMP-7 en la artrodesis posterolateral del raquis lumbar. Entidades participantes: Empresa Pública Hospital Costa del Sol. Duración, desde: 2008 hasta: 2009. Beca de la Consejería de Salud. Investigador principal: Dr. E Guerado; Investigadora: Dra. Ana M^a Cerván.

2. Ensayo Clínico. Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, multicéntrico con BMP-7 Ossigraft en Fusiones instrumentadas posterolaterales (Artrodesis vertebral lumbar). Promotor: Universidad Médica Central de Utrecht (Holanda). **Código: EU 101 EUDRACT CT nº 2004-000675-34**. Investigador Principal: Dr. Van Marken. Investigador principal en el Hospital Costa del Sol: Dr. E Guerado; Investigadora: Dra. Ana M^a Cerván. 2007. Autorización Ministerio de Sanidad 21 Diciembre 2004.

Agradecimientos

Antes de iniciar el desarrollo del presente trabajo, deseo expresar mi más sincera gratitud a todos aquellos que con su ayuda lo han hecho posible:

Al Dr. Guerado, director de tesis y maestro en el oficio de la Traumatología, por la gran confianza depositada en mí para llevar a cabo este proyecto, por estar siempre accesible y por enseñarme tanto a lo largo de estos años.

Agradecer a todos y cada uno de mis compañeros de trabajo del Servicio de Traumatología del Hospital Costa del Sol, especialmente a mi compañero de Unidad Miguel, que de un modo u otro, me han apoyado, acompañado y respaldado a lo largo de este trayecto.

Al Servicio de Radiodiagnóstico, Radiólogos y Técnicos, en especial a la Dra. Fernández Gutiérrez del Álamo, por su importante colaboración en el seguimiento radiológico y evaluación de nuestros pacientes.

A todo el personal de quirófano de trauma, en especial a las enfermeras Carolina, Silvia y Marga por su bien hacer y cuidado de todos los detalles para y durante la cirugía.

Agradecer al personal de Documentación clínica, Unidad de Investigación y Servicio Bibliotecario su predisposición y ayuda. A Nicolás Benítez y Paco Rivas, por su magnífico estudio estadístico.

Al Servicio de Farmacia por su minucioso control en la cumplimentación de todos los requisitos y administración del fármaco.

A todos aquellos que inconscientemente esté omitiendo y que de una forma u otra han colaborado en este trabajo.

A mi gran familia, donde siempre me sostengo, agradecerles su infinito cariño y apoyo. Gracias papá por la vida que me diste y por enseñarme que cada logro comienza con la decisión de intentarlo.

*“A David, mi compañero de viaje en la vida
y a mis dos tesoros, María y David”*

Indice

Abreviaturas	5
1.Introducción	7
1.1. El problema de las enfermedades de la columna vertebral	9
1.2. Artrodesis vertebral	11
1.3. Injertos y sustitutos óseos	16
1.3.1.Autoinjerto	17
1.3.2. Alternativas al autoinjerto de cresta ilíaca	19
1.3.2.1.Aspirado medular	20
1.3.2.2.El plasma rico en plaquetas	20
1.3.2.3.El aloinjerto	20
1.3.2.4.Las proteínas morfógenas óseas (BMP)	22
2. Hipótesis y Objetivos	29
2.1.Hipótesis	31
2.2.Objetivos	32
3.Material y métodos	33
3.1.Consideraciones éticas	35
3.1.1. Consentimientos informados	35
3.1.2. Bases legales	36
3.1.3. Recursos	36
3.2.Preparación preoperatoria	37
3.3.Técnica anestésica	38
3.4. Desinfección de la piel	40
3.5. Técnica quirúrgica	40
3.5.1. Posición del paciente	40
3.5.2.Evaluación radioscópica preoperatoria	43
3.5.3.Cirujano	47
3.5.4.Abordaje	47
3.5.5.Aloinjerto	51
3.5.6.BMP-7	56

3.6. Postoperatorio	59
3.7. Diseño del estudio	55
3.7.1. Grupos de estudio	60
3.7.2. Población del estudio	60
3.7.3. Tamaño muestral	61
3.8. Seguimiento. Evaluación de resultados	62
3.8.1. Resultado clínico	63
3.8.2. Resultado radiológico	65
3.8.2.1. Rx columna (control postquirúrgico)	65
3.8.2.2. TC Columna (control post-quirúrgico)	65
3.9. Análisis estadístico	67
4. Resultados	69
4.1. Análisis univariable. Resultados clínicos	72
4.1.1. Edad	72
4.1.2. Sexo	73
4.1.3. Diagnóstico	74
4.1.4. Efectos adversos	76
4.1.5. Niveles artrodesados	76
4.1.6. Variables tipo individual	77
4.1.7. ODI	78
4.1.8. Complicaciones postoperatorias	79
4.2. Análisis univariable. Resultados de los estudios de imagen	81
4.2.1. Continuidad del injerto	81
4.2.2. Densidad ósea	83
4.3. Análisis multivariable	94
5. Discusión	101
5.1. Alternativas al autoinjerto	104
5.2. Diseño de nuestro trabajo	109
5.3. Valoración de resultados	111
5.4. BMP-7 para situaciones especiales	113
5.5. Repercusión económica del uso de BMP7 en cirugía de raquis	116

6.Conclusiones	121
7.Bibliografía	123
8. Anexos	143

Abreviaturas

- .**AIG**: Área Integral Gestión
- .**AVAD**: Años vividos con discapacidad
- .**COT**: Cirugía Ortopédica y Traumatología
- .**BMP-7**: Bone morphogenetic protein 7
- .**DBM**: Matriz ósea desmineralizada
- .**DMD**: Distrofia muscular Duchenne
- .**EMEA**:Agencias del Medicamento Europea
- .**ET**: Establecimiento de Tejidos
- .**FDA**: Agencia del medicamento Americana
- .**MSC**: Células madres mesenquimales
- .**NIS**: Nationwide Inpatient Sample
- .**ODI**: Oswestry low back pain disability questionnaire
- .**OMS**: Organización mundial de la Salud
- .**PIB**: Producto interior bruto
- .**RIA**: Reamer Irrigator Aspirador
- .**TC**: tomografía computarizada
- .**UCLA**: Universidad Californiana Los Ángeles



1. Introducción

1.1. El problema de las enfermedades de la columna vertebral

Las alteraciones de la columna vertebral, ya sean debidas a alteraciones de tipo congénitos o adquiridos, tienen importantes repercusiones en los ámbitos tanto de salud como laboral, económico, social y familiar de las personas adultas.

Las enfermedades de la columna vertebral presentan una alta incidencia. La población padece dolor lumbar al menos una vez a lo largo de su vida. Supone un problema de Salud Pública, pues la discapacidad que ocasiona en las personas en edad laboral, es la causa más frecuente de absentismo en personas laboralmente activas, teniendo el mayor peso en la totalidad de enfermedades en el mundo. Como así refieren Hoy et al¹, el dolor lumbar ocupa el primer lugar en términos de discapacidad (años vividos con discapacidad) en la población mundial y el sexto en términos de carga general de enfermedad.

La importante carga económica se atribuye a la pérdida de horas laborales, a la gran prescripción de medicamentos relacionados con el dolor y a la utilización de un gran número de recursos sanitarios². El envejecimiento de la población en todo el mundo es también una variable a tener en cuenta, pero especialmente en los países de ingresos bajos y medios. Se prevé que el número de personas que vivirán con dolor lumbar se incrementará sustancialmente en las próximas décadas¹. Los gobiernos como proveedores de servicios de salud e investigación deben prestar mucha más atención a la carga que causa el dolor lumbar. El gasto que generan las lumbalgias, tanto asistencial como laboralmente, oscila entre el 1,7% y el 2,1% del producto interior bruto (PIB). De las 291 enfermedades estudiadas en el Global Burden of Disease 2010 study, la lumbalgia lideraba la lista en cuanto a años perdidos por discapacidad y el sexto en términos de AVAD. De hecho, el dolor lumbar era considerado como el mayor contribuyente a la discapacidad en 12 de las 21 regiones del mundo, y el mayor en Europa Occidental y Australasia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró los años 2000-2010, como la década del Hueso y la Articulación. En la Reunión de expertos de la OMS, celebrada en 1998, se redactó un documento de consenso, para trabajar con preferencia en cinco puntos concretos de las enfermedades del aparato locomotor, siendo uno de esos puntos de trabajo las afecciones del raquis y la lumbalgia. La prevención mediante el descubrimiento previo de los factores desencadenantes, es muy importante en el tratamiento de estas enfermedades.

En los últimos años se han desarrollado múltiples estudios con el fin de identificar y modificar los factores causantes de las enfermedades lumbares en diferentes grupos sociales, con el fin de actuar sobre estos y poder corregirlos^{3,4}.

En el informe sobre los hospitales norteamericanos publicado en 2013 por Pfuntner et al⁵ aparecen datos referentes al incremento de la cirugía de raquis en los últimos años. Así las tasas de hospitalización en EEUU por artroplastia de rodilla y fusión espinal se doblaron entre los años 1997-2010. En concreto para la fusión vertebral el aumento del porcentaje, en cuanto a frecuencia de procedimientos que precisaron hospitalización entre 1997-2010, fue del 115%. Estos procedimientos se situaron entre los que más rápido han aumentado la estancia hospitalaria.

A nivel mundial, el segmento de la población que está experimentando un crecimiento más rápido es el de mayor edad, debido a la disminución de las tasas de natalidad y al aumento de la esperanza de vida. Con lo cual hay un incremento de los trastornos de la columna vertebral entre las personas mayores. Esto supone un gran reto para el médico especialista, pues estos pacientes tienen un mayor número de comorbilidades, menor densidad ósea, un hueso más pobre y, por tanto, mayor probabilidad de fracaso quirúrgico^{6,7}.

La región toracolumbar es la zona donde las enfermedades de la columna vertebral muestran mayor incidencia. Las hernias discales, los traumatismos, que ocasionan fracturas vertebrales y las enfermedades degenerativas se presentan con mayor frecuencia en la región toracolumbar, exceptuándose las anomalías congénitas y las enfermedades del desarrollo cuya tendencia es a aparecer con

mayor incidencia en la región cervical y lumbosacra. La biomecánica de la región toracolumbar la hacen especialmente delicada siendo la región que con mayor frecuencia necesita tratamiento quirúrgico, especialmente la artrodesis, que ocupa el primer puesto en cuanto a frecuencia de realización, precisamente por la edad asociada a la mayor tasa de fracasos.

1.2. Artrodesis vertebral

La fusión espinal para el tratamiento de la espondilodiscitis tuberculosa o mal de Pott, se describió por primera vez en 1911 pues mediante la estabilidad mecánica proporcionada por la artrodesis se inhibía la deformidad progresiva causada por la enfermedad y la propagación de la infección⁸. Pasado ya más de un siglo desde que fuera descrita, la artrodesis vertebral sigue siendo actualmente la técnica más importante en el tratamiento de la mayoría de enfermedades de la columna vertebral, incluyendo, pero no limitado a, espondilodiscitis, deformidades, enfermedad degenerativa del disco intervertebral, espondilolistesis, estenosis espinal, y fracturas vertebrales⁹⁻¹².

En concreto, para las enfermedades degenerativas, la fusión lumbar es el tratamiento estándar. La fusión del segmento de movimiento vertebral, que se encuentra degenerativo e inestable, supone usualmente una mejoría significativa de los síntomas.

Esta técnica quirúrgica ha aumentado su frecuencia significativamente en las últimas décadas, siendo la que obtiene mejores resultados en relación a calidad de vida. En consecuencia, la incidencia y el gasto total en cirugía de la columna vertebral, incluyendo fusión espinal junto con los nuevos dispositivos para ello, han crecido de forma muy considerable¹³.

La técnica de fusión vertebral consiste en la combinación de un sistema de estabilización mecánica de dos o más segmentos vertebrales junto con una sustancia biológica que promueva la osteogénesis, con el objetivo de conseguir la

fusión permanente. La técnica quirúrgica convencional para lograr la fusión posterolateral del raquis lumbar implica la colocación de injerto óseo de cresta ilíaca entre las superficies decorticadas de las láminas, las carillas articulares y las apófisis transversas. De este modo, sus fundamentos científicos son los mismos que los de la osteogénesis terapéutica para una fractura diafisaria o una pseudoartrosis atrófica. Se aplican al menos uno de los 4 principios fundamentales de la osteosíntesis: compresión – sentido contrario y confluyente en un mismo eje de los vectores de estabilización de la línea de fractura -, neutralización – control de las fuerzas rotatorias y tangenciales («cizallantes»), sostén – mantenimiento de la altura de los fragmentos- y tirante, que combina la compresión anterior sobre hueso (o injerto) con absorción de distracción posterior por el implante (Figura 1).

Biomecánica de la Osteosíntesis

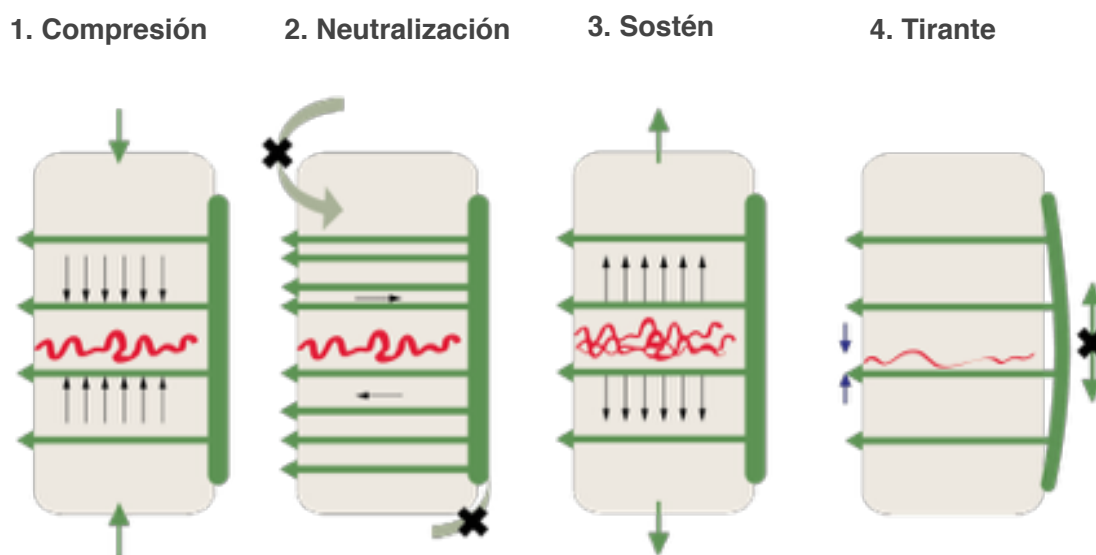


Figura 1. Principios básicos de la osteosíntesis.

Los cuatro principios se aplican en el raquis cuando se realiza una artrodesis en 360° mediante autoinjerto o sustituto intersomático combinado con sistema pedicular posterior¹⁴ (Figuras 2,3) .

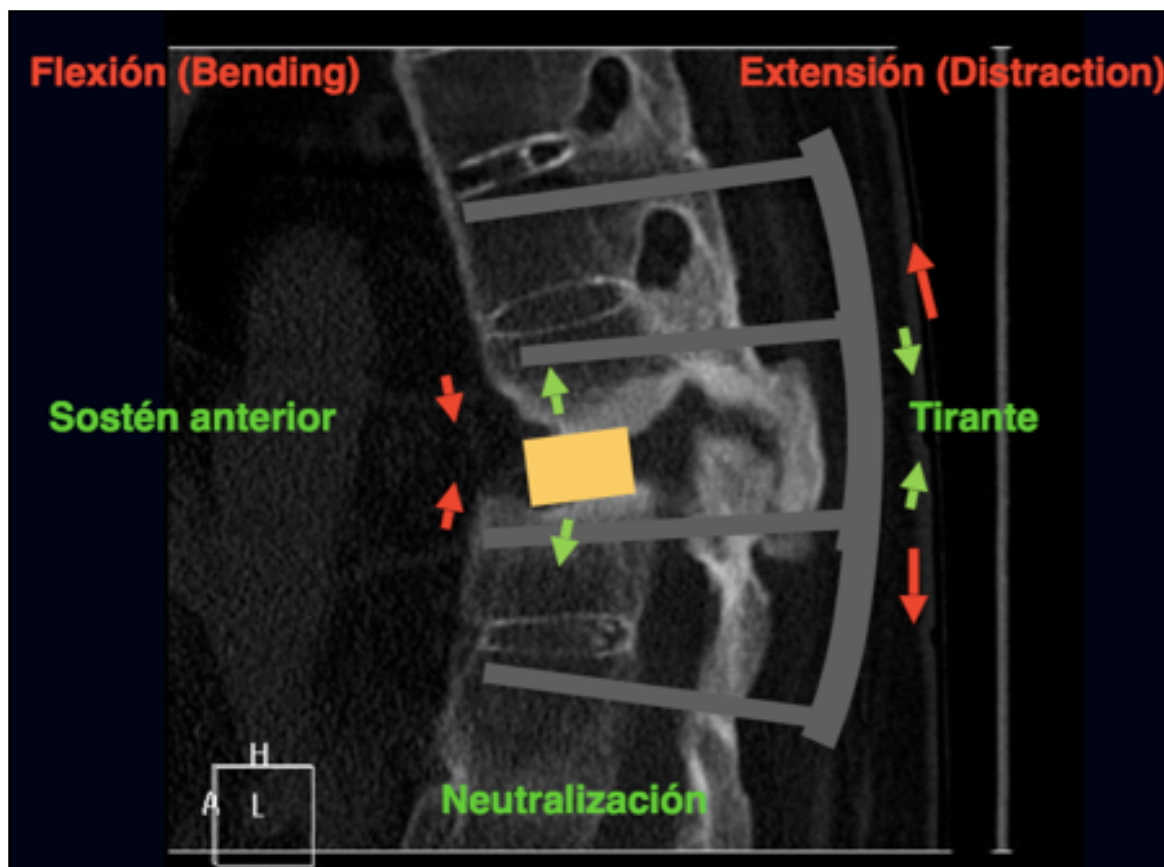


Figura 2. Combinación de principios, artrodesis mediante instrumentación pedicular posterior en 360°. El quitoinjerto intersomático proporciona sostén anterior con compresión interfragmentaria de los injertos entre los cuerpos vertebrales. El principio del tirante combina la compresión anterior sobre hueso (o injerto) con prevención de distracción posterior gracias al implante. Se aplica en el raquis cuando se realiza una artrodesis 360° con autoinjerto o sustituto intersomático más sistema pedicular posterior.

La fusión espinal posterolateral no es una técnica de restauración de la anatomía original, sino que trata de inmovilizar los segmentos vertebrales mediante los implantes con formación ulterior de hueso, aumentando la estabilidad entre dichos segmentos. El intenso movimiento con una anatomía poco propicia a la fijación, puede ser causa de la alta incidencia de fracaso clínico observado en esta técnica¹⁵.

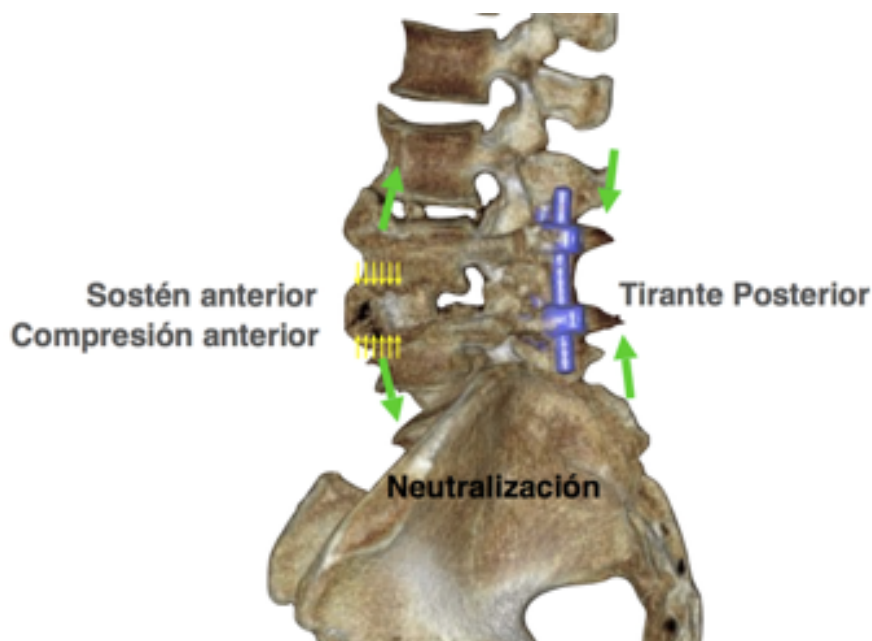


Figura 3. Ejemplo de aplicación del principio del tirante con neutralización. Autoinjerto anterior intersomático para sostén anterior.

Las condiciones adecuadas para la artrodesis precisan células con alto poder osteogénico (osteogénesis), aporte sanguíneo que lleve las células hasta el foco de artrodesis, así como los metabolitos necesarios para la supervivencia de estas (vascularización), sustrato o matriz como soporte estructural para el crecimiento celular y de la matriz que las células sintetizan (osteoconductor), proteínas de señalización para modular la multiplicación y diferenciación celular (osteoinductor), y estabilidad biomecánica (terapéutica). Este concepto ha sido denominado del “diamante” porque representa en cada esquina de la forma poliédrica de este, cada una de las variables descritas¹⁶ (Figura 4).



Figura 4. Concepto del diamante¹⁶.

Así pues la manipulación y preparación meticulosa de los tejidos del lecho (tanto óseo como muscular), además de la técnica de osteosíntesis es muy importante. La estabilidad mecánica se controla mediante un buen sistema de fijación interna¹⁴.

Aunque los implantes espinales han evolucionado y mejorado, el resultado de la cirugía de fusión espinal que no consigue una consolidación robusta tiene un alto riesgo de fatiga y rotura de los mismos¹⁷. Por otra parte, puede ocurrir que el paciente tenga fusionados completamente los segmentos vertebrales intervenidos pero no se haya resuelto su problema clínico¹⁸.

Toda cirugía de fusión implica la preparación de las superficies óseas en el sitio de la fusión, con eliminación los tejidos blandos que no estén bien vascularizados y la decorticación de las superficies óseas a artrodesar. El estímulo para la consolidación se pretende que lo aporte el injerto - autólogo u homólogo- o bien uno de los numerosos materiales sintéticos o sustancias bioactivas desarrolladas para este fin, si bien, aparte del autoinjerto, todas las sustancias sintéticas y el propio homoinjerto carecen de células y, por tanto de capacidad osteogénica.

El fracaso histológico de la fusión vertebral o pseudoartrosis, ocurre en el 5-34% de los pacientes operados de artrodesis lumbar¹⁹⁻²². Su riesgo aumenta con determinados factores tales como: inestabilidad biomecánica, fusión multinivel, infección, tabaquismo, etc²³. Si bien la no unión en sí no puede correlacionarse estrictamente con un pobre resultado clínico, especialmente a corto plazo, las uniones estables sí que están correlacionadas con los mejores resultados clínicos²⁴⁻²⁶. Por ello la investigación para mejorar los factores influyentes en la fusión de la columna, sigue siendo intensa^{27,28}.

Para evitar la pseudoartrosis y conseguir una artrodesis vertebral satisfactoria debemos disponer de: una población adecuada de células ostógenas, una matriz osteoconductora, señales osteoinductoras, una vascularización adecuada y un ambiente mecánico adecuado. El lecho quirúrgico de la fusión es el único que provee la población de células troncales para diferenciarse ulteriormente a células osteogénicas y osteoprogenitoras. Así pues el músculo, tejido subcutáneo y el hueso del lecho bien vascularizados son de considerable importancia para la fusión. Su preparación quirúrgica es esencial. El injerto óseo se usa para acelerar, suplementar o sustituir la capacidad regenerativa normal del hueso local, si bien no existe un único injerto ideal, ni siquiera el autoinjerto.

1.3. Injertos y sustitutos óseos

La búsqueda de la forma más eficiente de sustituir los defectos óseos, conseguir formar hueso o desarrollar el mejor material para su sustitución ha sido llevada a cabo por el ser humano durante miles de años como así se ha descubierto en diferentes hallazgos arqueológicos. Así se encontró en Perú (datado en el 2000 a.c.) un cráneo con un defecto frontal (presumiblemente de una trepanación) que había sido cubierto con una placa de oro batido²⁹. También en Ishtkunui (Armenia), aproximadamente procedente de la misma época, se encontró un defecto de cráneo puenteado con un fragmento de hueso animal³⁰.

Los trabajos que más han influido en los conocimientos actuales sobre el desarrollo de los injertos y sustitutos óseos son los realizados por Ollier y por Barth a finales de 1800. Ambos llevaron a cabo sus estudios en animales. Ollier estudió las propiedades osteogénicas del periostio en conejos y perros, publicando su libro “Traite experimentel et clinique de la regeneration des os et de la production artificielle du tissu osseux”³¹. El cirujano alemán Barth, en su libro “Ueber histologische Befunde nach Knochenimplantationen” presentó los resultados de injertos en cráneo y huesos largos de perros y conejos³².

Así pues los conocimientos sobre fisiología del autoinjerto en general y en particular en raquis, se ha adquirido a partir de estudios en animales de experimentación, lo que constituye una importante limitación al conocimiento de la osteogénesis terapéutica raquídea en el humano.

1.3.1. Autoinjerto

El autoinjerto ha sido el material más fiable y efectivo para la osteogénesis, sobre todo en el ámbito de la fusión vertebral³³⁻³⁶, dado que aporta células osteogénicas, factores de crecimiento y una estructura osteoconductora. Clásicamente, el injerto de hueso autólogo se ha utilizado para crear masas de fusión y en algunos casos para proporcionar soporte estructural inmediato a la artrodesis vertebral^{37,38}.

La osteogénesis está constituida por 5 fases, inflamación, vascularización, osteoinducción, osteoconducción y remodelación, siendo la inflamación producida por el autoinjerto de una duración aproximada a las dos semanas y mucho más prolongada en los aloinjertos³⁹.

El aporte de injerto en la zona de fusión desencadena una cascada iniciada por una respuesta inflamatoria que conduce a la acumulación de células inflamatorias, seguida de quimiotaxis de células troncales al sitio del injerto. Estas células se diferencian en condroblastos y osteoblastos, un proceso modulado bajo la

influencia de diversos factores osteoinductores. Al mismo tiempo ocurren procesos adicionales de revascularización del injerto óseo, remodelación y, al menos, ulteriormente alguna reabsorción del mismo^{40,41}. El conocimiento de la biología de fusión es imprescindible para la comprensión de los beneficios y limitaciones de los injertos.

El injerto óseo de cresta ilíaca sigue siendo el estándar ya que proporciona un andamio para la adhesión de los osteoblastos y la neovascularización y estimula a las células precursoras a migrar al sitio del injerto y a la diferenciación en osteoblastos. Como ya hemos dicho anteriormente, no existe un injerto ideal pero el autoinjerto de cresta iliaca contiene los tres factores esenciales para la osteogénesis que determinamos previamente como indispensables: células óseas y medulares osteógenas, matriz osteoconductora de colágeno y proteínas osteoinductoras¹⁶.

Sin embargo la obtención del autoinjerto genera una alta incidencia de morbilidad y, en casos de artrodesis de más de un espacio intervertebral, la cantidad disponible suele ser insuficiente (especialmente en pacientes pediátricos y en los ancianos). El tiempo de extracción e implantación prolonga la intervención quirúrgica, aumentando la exposición con mayor aumento del sangrado e infección.

El riesgo global de complicaciones locales para el injerto de cresta autólogo es superior al 20% con el doble abordaje tradicional y al 8,6% con un sólo abordaje en línea media⁴². Se han descrito complicaciones mayores tales como: disestesias y dolor en la zona donante, seroma, lesión vascular, lesión de la pelvis, penetración en la articulación sacroiliaca, y herniaciones⁴³⁻⁴⁸. El dolor residual de la zona donante es el más frecuente de las complicaciones, descrito hasta en un 38% de los casos⁴⁹⁻⁵¹. Ese dolor residual también se describe en pacientes intervenidos de otros procedimientos como dentales o cirugía reconstructiva ortopédica⁵². Algunos autores que han investigado sobre este dolor han observado que los pacientes referían menos dolor si el injerto de cresta ilíaca se obtenía mediante una sola incisión⁴².

Una opción al autoinjerto de cresta ilíaca es el **hueso obtenido de la descompresión quirúrgica** (laminectomía, foraminectomía). Comparando el injerto

de cresta con el injerto obtenido de la zona quirúrgica de la descompresión, con los resultados en cuanto a ODI no hay diferencia, pero sí en la tasa de fusión, que es menor en el grupo con hueso local de la descompresión⁵⁴. Según parece aunque los resultados funcionales son similares entre los dos grupos, el dolor residual es mayor en los de autoinjerto de cresta, teniendo el mismo número de fallos de instrumentación en los dos grupos⁵⁵. Sin embargo, en determinados casos, la cantidad obtenida a partir de la descompresión puede no ser suficiente, necesitándose una fuente adicional de hueso que consiga una fusión prolongada en el campo quirúrgico y lo suficientemente robusta para soportar las solicitaciones mecánicas.

Por tanto, es importante encontrar sustancias que posean las propiedades del autoinjerto, evitando la morbilidad y el tiempo de cirugía añadido que genera su extracción. Se necesitan biomateriales mejorados que alcancen la alta efectividad del autoinjerto⁵⁶.

1.3.2. Alternativas al autoinjerto de cresta ilíaca

Se han logrado avances significativos en el campo de las alternativas del autoinjerto óseo con varios tipos diferentes, tales como: derivados del hueso de cadáver, hueso de origen animal, productos sintéticos y combinaciones de los anteriores. La justificación para el aumento creciente del uso de sustitutos se encuentra en la necesidad de incrementar el volumen del injerto, la prevención de la morbilidad del sitio donante de autoinjerto, y la mejora potencial de las tasas de fusión. El material de sustitución ósea ideal debe ser osteoinductor y osteoconductor, no patógeno, mínimamente antigénico, y mecánicamente estable^{57,58}.

Los sustitutos óseos se utilizan cada vez más en la cirugía, sobre todo en cirugía oncológica, traumatología, cirugía de revisión protesica y en cirugía de raquis. Más de dos millones de procedimientos con injertos óseos, se realizan cada año en el mundo. Es de hecho, el segundo trasplante de tejido realizado más

frecuente, después del de transfusión de sanguínea⁵⁸⁻⁶¹. El incremento de los sustitutos óseos se debe a su facilidad de uso, perfiles de seguridad, costes, disminución del tiempo intraoperatorio y adaptabilidad a una variedad de retos clínicos.

Así pues analizaremos las diferentes opciones que disponemos como alternativas al autoinjerto.

1.3.2.1. Aspirado medular. Mediante la técnica de fresado del canal medular con aspiración-irrigación (RIA), se obtiene una mayor cantidad de hueso con un número de células y factores de crecimiento superiores a los obtenidos mediante la técnica habitual de extracción del autoinjerto⁶². Pero esta técnica incrementa el coste y además el tejido obtenido no es tan rico en osteoinductores como el hueso de cresta⁶³.

1.3.2.2. El plasma rico en plaquetas precisa usarse con un transportador osteoconductor, además de su discutible capacidad osteogénica. Las **biocerámicas osteoconductivas**, con diferentes propiedades mecánicas y biológicas, están disponibles para su uso como extensores del injerto, aunque sin capacidad osteogénica ni osteoinductora^{58,66}.

1.3.2.3. El aloinjerto es una alternativa al autoinjerto. En comparación con este, la vascularización y remodelación de la masa de fusión es más lenta y posee limitadas propiedades osteoinductivas⁶⁷. El aloinjerto no es osteogénico, es débilmente osteoinductor (algunos factores de crecimiento pueden aún estar presentes, dependiendo del procesamiento) y es fundamentalmente osteoconductor. El aloinjerto corresponde al 35% del total de los trasplantes óseos realizados en cirugía ortopédica⁶⁸. Existe una gran preocupación sobre los potenciales riesgos infecciosos del aloinjerto, aunque desde 1989 sólo se registraron 2 casos documentados de VIH con una tasa de riesgo de 1: 1,6 millones⁶⁹. De todos modos, el procedimiento actual para la adquisición de hueso de donante y su posterior procesamiento están diseñados para limitar significativamente al máximo la posible transmisión de patógenos⁷⁰.

El método para la esterilización y preparación del aloinjerto influye en las propiedades osteoconductoras, osteoinductoras, biomecánicas y en la capacidad inmunógena del mismo⁷¹. La esterilidad se consigue durante la obtención post mortem con una técnica quirúrgica estéril y monitorización meticulosa mediante cultivos de superficie y cribado con reacción en cadena de la polimerasa para fragmentos del genoma bacteriano y viral.

El aloinjerto presenta algunas ventajas frente al autoinjerto. La primera la ausencia de morbilidad relacionada con su obtención. La cantidad ilimitada de hueso disponible representa también un valor importante, así como la disponibilidad de determinadas formas y tamaño, según se requiera para una determinada cirugía, siendo especialmente útil en circunstancias que precise una función mecánica importante como para las artrodesis intersomáticas anteriores^{72,73}.

Un estudio en cirugía de revisión de artrodesis lumbar anterior comparó los resultados obtenidos usando aloinjerto tricortical frente a autoinjerto de cresta iliaca, demostrando excelentes resultados con el uso de aloinjerto⁷⁴.

Probablemente el aloinjerto no induce por sí mismo la formación de hueso, pero sí apoya su crecimiento en los tejidos circundantes, actuando como andamio osteoconductor^{75,76}. Es una alternativa fácilmente disponible, pero la tasa de fusión con aloinjerto sólo es pobre⁷⁷⁻⁸⁰.

El factor más crítico en la incorporación del aloinjerto es el lecho receptor⁸¹. Su función en la consecución de osteofusión depende mucho también de ese lecho receptor. Por ejemplo, en las revisiones acetabulares donde hay un defecto cavitario, el aloinjerto se usa con éxito como relleno^{82,83}. Desde un punto de vista biológico un buen anfitrión requiere un lecho muy bien vascularizado, con un proceso de incorporación que combina revascularización, osteoconducción y remodelación.

Existe consenso general de que para conseguir una tasa óptima de artrodesis vertebral el ambiente dentro y alrededor de estos aloinjertos debe suplementarse con otros materiales osteógenos, osteoinductores. Los que se emplean con más frecuencia son el hueso esponjoso autólogo, el aspirado de médula ósea⁸⁴ o las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP)^{85,86}.

1.3.2.4. Las proteínas morfógenas óseas (BMP). Las proteínas morfógenas óseas fueron descubiertas por Urist y colaboradores cuando observó que la matriz ósea desmineralizada (DBM) implantada en ratas era capaz de inducir la formación de hueso ectópico. Este excelente descubrimiento, titulado "La formación de hueso mediante autoinducción", fue publicado en la revista Science⁸⁷. En los años siguientes, Urist denominó a estos péptidos "proteínas morfógenas óseas"⁸⁸.

Posteriormente Lowell y Dawson consiguieron BMP parcialmente purificada en tiras de ácido poliláctico en un modelo canino de artrodesis vertebral segmentaria⁸⁹. Wozney y cols⁹⁰ fueron quienes identificaron y caracterizaron 3 proteínas asiladas en una preparación de hueso bovino, cada una de las cuales era capaz de inducir la formación de hueso en ratas.

Hasta la fecha se han identificado más de 20 proteínas morfogenéticas en los seres humanos y en otras especies. La primera clonada en humanos fue la BMP-7 en el año 1990. Sólo unos pocos miembros de esta familia tienen verdadera capacidad osteogénica^{91,92}(Tabla 1).

Determinadas BMPs parecen promover la formación de hueso in vitro por la inducción de la diferenciación de células pluripotentes mesenquimales hacia los linajes condrogénicos y osteogénicos, estimulando la angiogénesis y la actividad de la fosfatasa alcalina⁹⁴.

El potencial osteogénico y osteoinductivo de las BMP fue fuertemente validado en estudios preclínicos y clínicos, en general, presentando resultados de fusión que eran comparables a los del hueso esponjoso autógeno, con tasas de fusión entre 80 y 99%⁹⁵⁻¹⁰¹.

Tipos de BMP	Función
BMP-2	Osteoinducción, diferenciación osteoblastos, apoptosis
BMP-3 (osteogenina)	BMP más abundante en el hueso, inhibe la osteogénesis
BMP-4	Osteoinducción, desarrollo de pulmones y ojos
BMP-5	Condrogénesis
BMP-6	Diferenciación osteoblastos, condrogénesis
BMP-7	Osteoinducción, desarrollo de riñones y ojos
BMP-8	Osteoinductiva
BMP-9	Sistema nervioso, sistema reticuloendotelial, hepatogénesis
BMP-10	Desarrollo cardíaco
BMP-11 (GDF-8 miostatina)	Patrón mesodermal y tejido nervioso
BMP-12 (GDF-7)	Induce formación de tendones
BMP-13 (GDF-6)	Induce formación de tejidos tendinoso y ligamentoso
BMP-14 (GDF-5)	Condrogénesis, mejora la reparación del tendón y formación de hueso
BMP-15	Modifica la actividad de la folitropia

Tabla 1. Tipos de BMP, función⁹³

Las BMPs son factores de crecimiento pleiotrópicos que ejercen multitud de funciones distintas durante el desarrollo embrionario y en la vida adulta.

En el desarrollo embrionario, las BMPs están implicadas en el establecimiento del eje dorsoventral durante las primeras fases de la ontogénesis¹⁰². Igualmente, participan en la organización del mesodermo ventral y en el desarrollo de casi todos

los tejidos y órganos, controlando procesos de proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y adhesión celular^{103,104}.

En el organismo adulto, de todas las funciones, la más estudiada es su participación en la regeneración del sistema esquelético, siendo algunas de estas proteínas las únicas descritas con capacidad de inducir la formación de hueso ectópico en vertebrados adultos.

Entre las BMP más activas en la osteoinducción in vivo, destacan BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7 (denominada también proteína osteógena-1 OP-1) y BMP-9. El potencial osteoinductor de la BMP-2 y BMP-7 ha sido claramente demostrado in vitro en modelos animales¹⁰⁵⁻¹¹¹.

En abril del 2001, se aprobó el uso de la BMP-7, en Australia y en Europa para las no uniones óseas. Las Agencias del Medicamento Europea y Americana (EMA y FDA, respectivamente) aprueban el uso de BMP-2 en combinación con esponjas absorbibles de colágeno para el tratamiento de fracturas graves de tibia en humanos adultos. Igualmente, la FDA aprueba el empleo de BMP-2 en las fusiones espinales. Por otro parte, se ha aprobado el uso compasivo de BMP-7 en los casos de pseudoartrosis de huesos largos¹¹². Hasta la fecha, el uso de BMP-2 humana recombinante y BMP-7 han sido aprobadas en Europa y en los Estados Unidos para aplicaciones clínicas seleccionadas: BMP- 2 con un vehículo de colágeno (INFUSE, Medtronic Sofamor Danek, Minneapolis) y BMP-7 (OP-1, Stryker, Kalamazoo, Michigan), si bien ambas se han visto sometidas a distintos problemas. La primera a problemas judiciales y la segunda, tras proceder Olympus Biotech a su fabricación, se ha interrumpido la misma hasta resolver problemas de rentabilidad económica.

A pesar de la amplia experiencia publicada sobre la utilidad y seguridad de las BMP en cirugía del raquis y en otras localizaciones como en miembros superior e inferior^{113,114} , en España no existen indicaciones aprobadas para las BMP en la columna vertebral; su uso requiere una petición individual de cada paciente al Ministerio de Sanidad como “uso compasivo”.

En Abril del 2004, la FDA también aprobó el uso de la BMP-7 (OP-1®Putty) para la cirugía de revisión de fusión vertebral posterolateral tras fracaso de otros tratamientos alternativos. Múltiples ensayos clínicos en humanos han evaluado los efectos de la OP-1 en artrodesis posterolateral lumbar^{115,116}. La FDA aprobó un ensayo para evaluar la seguridad y eficacia de la OP-1 como complemento al autoinjerto en la artrodesis no instrumentada en pacientes con espondilolistesis degenerativa¹¹⁷.

En 2005, Vaccaro y su grupo¹¹⁸ publicaron los datos de seguimiento a 2 años en los pacientes que se sometieron a la fusión no instrumentada con autoinjerto de cresta ilíaca más OP-1, para el tratamiento de la espondilolistesis degenerativa. Se encontró que los excelentes resultados de seguridad, que ya se habían publicado se mantenían a los 2 años, sin eventos adversos, incluyendo la ausencia de toxicidad sistémica, sin la formación de hueso ectópico y sin evidencia de estenosis recurrente. Se han comprobado también los buenos resultados de seguridad y eficacia a largo plazo de la OP-1, como alternativa al hueso autógeno, para la fusión posterolateral instrumentada.

En 2006 Kanayama¹¹⁹ publicó los resultados de un estudio prospectivo comparando la OP-1 al autoinjerto mezclado con sustitutos óseos de cerámicas. Los autores concluyeron que para la fusión posterolateral lumbar en humanos la OP-1 presenta una tasa de fusión de 4 de 7 casos, equiparable a la publicada por el grupo de Vaccaro.

Fehlings y sus colegas¹²⁰ estudiaron el uso de OP-1 en una serie de nueve pacientes en los que había factores de riesgo médicos que inhibirían la unión ósea, concluyendo que la OP-1 parecía ser segura y eficaz en la artrodesis espinal en pacientes en los que existen factores de riesgo médicos adversos.

En un ensayo prospectivo multicéntrico europeo, en el que participamos la Unidad de Raquis de nuestro Hospital, se evaluó el uso de la OP-1mezclada con hueso obtenido del lecho quirúrgico, en comparación con el hueso autólogo. No se describieron efectos adversos. Se obtuvieron tasas de fusión muy parecidas entre

ambos grupos, la OP-1 mezclado con el hueso local es una alternativa segura y eficaz al autoinjerto¹¹⁴.

Así pues vemos que las propiedades osteoinductivas de las BMPs ya han sido utilizadas para mejorar la regeneración ósea en múltiples escenarios clínicos, incluyendo la aceleración de la curación de fracturas, la curación de defectos óseos, el tratamiento de la pseudoartrosis y la fusión espinal¹²¹.

Los trabajos llevados a cabo en animales y en humanos parece que demuestran que la BMP-7 es segura, si bien hay publicaciones que sugieren toxicidad sistémica o también relación con la aparición de tumores^{122,123}. Pero incluso cuando la OP-1 es depositada intencionadamente dentro del saco dural del perro, se ha visto que no aparece inflamación dural, citotoxicidad, ni tumores, así como tampoco formación de hueso alrededor del saco dural¹²⁴.

En cuanto a costes, el uso de las BMP se asocia a un incremento considerable de los costes de los procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, los estudios demuestran claramente que los costes totales de tratamiento en las pseudoartrosis utilizando BMP-7 es más bajo en comparación con el tratamiento estándar¹²⁵.

Está demostrado que las BMP tienen capacidad de producir hueso incluso aportándolas solas^{126,127}, sin embargo esto requiere el uso de dosis muy altas ya que in vivo tienen una vida media muy corta.

La aplicación de factores de crecimiento, de los cuales la BMP es uno de ellos, en combinación con vehículos específicos mejora sus capacidades osteogénicas. Una forma de disminuir la cantidad de factor necesaria para un tratamiento y de incrementar su eficacia es la aplicación de estas proteínas en combinación con un transportador osteoconductor que las retenga en el lugar del implante, manteniendo sus concentraciones locales. Desafortunadamente, ningún transportador disponible puede ser considerado como el ideal. De entre los posibles transportadores orgánicos, la DBM ha demostrado tener excelentes propiedades de retención/liberación de BMPs, pero falla como transportador útil al contener

numerosos factores de crecimiento que no son eliminados durante el proceso de desmineralización.

Es necesario encontrar pues la forma de mejorar la eficacia de la BMP para usarla con éxito en la fusión espinal.

Revisados los distintos elementos que intervienen en el éxito de la fusión vertebral, conociendo las cualidades y defectos de cada uno de ellos, planteamos en el siguiente trabajo de tesis doctoral, la opción de mejorar las tasas de fusión espinal posteromedial lumbar, mediante el uso de politerapia, en la que combinamos las cualidades del aloinjerto con las de las BMP-7.



2. Hipótesis de trabajo y Objetivos

2.1. Hipótesis

Se acepta que el autoinjerto es el patrón oro para la fusión vertebral, pero no está exento de efectos negativos, como la morbilidad en la zona donante o la cantidad disponible limitada.

Por tanto es necesario buscar otros materiales alternativos que promuevan la osteogénesis en virtud de su osteoinducción.

El aloinjerto tiene la capacidad de favorecer la osteogénesis a través de su capacidad de osteoconducción, sin asociar los efectos indeseables de la obtención del autoinjerto. Si a esta capacidad de osteogénesis indirecta le sumamos las propiedades, ya demostradas por la bibliografía, de las BMP obtendremos una combinación que puede suplir la función del autoinjerto de cresta.

De este modo cabe enunciar una hipótesis operativa donde **el aloinjerto más BMP-7 consigue mejores tasas de fusión que el aloinjerto aislado**. La hipótesis nula donde ambos alcanzan la misma tasa de fusión, con una hipótesis alternativa según la cual el aloinjerto sólo consigue tasas de fusión superiores a las conseguidas con la combinación de aloinjerto más BMP-7.

2.2. Objetivos

El objetivo de este trabajo consiste en **evaluar la efectividad de la BMP-7 en la fusión posterolateral lumbar instrumentada mediante atornillamiento transpedicular**.

Esta efectividad se basa en la eficacia clínica, la seguridad y los resultados estudiados mediante imágenes radiográficas y de tomografía computadorizada.



3. Material y Método

3.1. Consideraciones éticas

3.1.1. Consentimientos informados.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial Costa del Sol, previa valoración del cumplimiento de las normas de protección de los derechos, de la seguridad y bienestar de los pacientes participantes del estudio, comprobación de la idoneidad de los investigadores, de la adecuación de las instalaciones y materiales necesarios, así como de los métodos y documentos utilizados para informar a los pacientes del estudio con el fin de obtener todos los consentimientos informados generales para la cirugía raquídea y consentimientos específicos para el uso de la BMP-7.

Los pacientes firmaron:

- Consentimiento informado, para el procedimiento quirúrgico de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) y para cualquier acto diagnóstico y terapéutico habituales. Todos estos Consentimientos habían sido aprobados con anterioridad por la Comisión de Historias Clínicas y la Dirección del Hospital Universitario Costa del Sol.
- Consentimiento informado expreso para recibir la administración de BMP-7 (OP-1). Este Consentimiento, junto con un informe individualizado y un informe autorización de la Dirección Médica se envió al Ministerio de Sanidad que, individualmente, autorizó el “Uso compasivo” de la BMP-7 (OP1) (Osigraft, Stryker®). En todos los casos la administración estuvo controlada por la Dirección de Farmacia del Hospital Universitario Costa del Sol.
- Consentimiento para las pruebas motivo de este proyecto (Tomografía Computadorizada de corte ultrafino) y autorización para formar parte de este estudio.

3.1.2. Bases legales.

Las bases legales del Proyecto se basan en:

1. El artículo 23.1 de la Constitución española de 1978.
2. La Ley General de Sanidad (Ley 14/1986, de 25 de Abril publicada en el BOE de 29 de Abril de 1986). Artículos 10.5 y 10.6.
3. Ley Orgánica 3/1986 de 14 de abril, de salud pública (BOE 29 de abril de 1986)
4. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Sesión de 6 de noviembre de 1995.
5. Normativas del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre el Uso Compasivo de Medicamentos: <http://80.81.115.237/msc.php?ip=80.81.115.230&ipOrig=80.81.115.230&service=msc&maxResults=5submitted=1&maxNumLinks=10&page=1&egrp=0&posDoc=&format=&debug=0&egrpAux=0&posDocAux=&formatAux=maxResultsAux=5serviceAux=msc&ipAux=msc&ipAux=80.81.115.230&query=USO+COMPASIVO+&queryPrev=&boton=buscar&sortedBy=1>
6. SECOT. http://www.secot.es/consentimiento_informado.php

3.1.3. Recursos

Los datos de este trabajo se han obtenido con los recursos personales y materiales del:

- Área de Informática y Sistemas de Información.
- Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación.
- Unidad de Evaluación.

- Servicio de Documentación Clínica y Archivo

Programas informáticos:

- La aplicación “explotación de formularios” del programa HP-Doctor (HP-Doctor 2.22.L.01 Licencia HCE-0001) de los informes de Alta genéricos, Altas de Patología de Raquis, informes de Consultas Externas Patología de Raquis.
- La aplicación Quirófano para consultar los protocolos quirúrgicos (HP-PWQUI 2.06.D.01 Licencia 70HCS018).
- Centricity Enterprise WEB (v3.0.10 y licencia PACS 3223).
- Intranet: <https://www.hcs.es/web/page.cfm?id=524&title=intranet>

3.2. Preparación preoperatoria

La preparación preoperatoria, de todos los pacientes de este estudio, se llevó a cabo de forma sistemática, según las guías clínicas elaboradas por la Unidad de Raquis, para cada uno de los procedimientos de raquis.

El día del ingreso fue el mismo de la cirugía programada, se verificaron la historia del paciente, el preoperatorio, las imágenes radiológicas, la pruebas cruzadas (reservando 2 concentrados de hematíes) y el visto bueno por parte de anestesia.

En la sala de hospitalización el personal de enfermería se encargó de comprobar los datos del paciente, preparar la zona quirúrgica con solución de povidona yodada y colocar unas medias de compresión venosa (como medida preventiva de trombosis venosa en miembros inferiores).

3.3. Técnica anestésica

En todos los pacientes de este estudio se realizó una técnica anestésica siguiendo las siguientes pautas:

- **Premedicación**, recomendada la administración preoperatoria de: Agentes broncodilatadores para optimizar función respiratoria en aquellos caso de deterioro respiratorio obstructivo reversible. Profilaxis antiemética: recomendado en casos de trauma reciente, retraso vaciamiento gástrico, administración reciente opioide. Ansiolíticos horas antes de la cirugía programada.
- **Monitorización del paciente**
- **Profilaxis antibiótica** según protocolo con Cefazolina 2 grs iv. Si era alérgico a betalactámicos se administró Vancomicina 1 gr iv en infusión lenta. En caso de pacientes diabéticos se le asoció Metronidazol 500mg iv.
- La seguridad del paciente y las complicaciones derivadas de la posición en la mesa quirúrgica es una responsabilidad compartida entre cirujano y anestesiólogo. Resulta prioritario asegurar correcta protección de zonas de decúbito como región ocular y nervios periféricos. Complicaciones propias de la colocación de decúbito prono: exudación accidental; lesiones oculares (erosión corneal, lesión nervio óptico, isquemia de la retina); obstrucción linfática por alteración colocación del cuello; embolismo aéreo. Imprescindible mantener abdomen libre con objeto de reducir la presión venosa abdominal y así evitar el estasis sanguíneo del sistema venoso epidural. Está demostrado que mantener presión venosa epidural en nivel bajo reduce hasta un 50% el sangrado quirúrgico mejorando las condiciones del campo y reduciendo necesidad transfusional.
- Administración de anestesia general endovenosa (opiáceos, infusión de propofol,...)
- Técnicas de ahorro de sangre mediante hipotensión controlada. En la cirugía espinal extensa, que comprende múltiples niveles vertebrales, hay que considerar la pérdida de sangre (sangrado típico alrededor de 10-30ml/Kg). El volumen del

sangrado depende del número de vértebras fusionadas, peso del paciente, eventualidad de cirugía tumoral, aumento de la presión abdominal por decúbito prono y la asociación de distrofia muscular. La pérdida sanguínea se relaciona directamente con aumento del tiempo quirúrgico y la presencia de infección. La hipotensión controlada, técnica utilizada ampliamente que consiste en reducir la presión arterial media a niveles cercanos a 60mmHg. Estos niveles de presión se relacionan directamente con reducción del sangrado quirúrgico y disminución requerimientos de transfusión alogénica. Para la instauración de hipotensión controlada se ha utilizado: agentes inhalatorios a dosis alta, perfusión continua de derivados opioides y agentes vasodilatadores directos (nitroglicerina o nitroprusiato). Sin embargo esta técnica tiene limitaciones importantes, ya que la combinación de hipotensión e hipovolemia se ha relacionado, con riesgo de disminución de la presión de perfusión del Sistema nervioso central.

- Uso de manta de calor en hemicuerpo superior, con el fin de prevenir la hipotermia (Figura 5).
- Sondaje vesical.



Figura 5. Sistemáticamente se utiliza una manta de calor para evitar hipotermia del paciente.

3.4.Desinfección de la piel

La preparación de la piel se hizo siguiendo las recomendaciones de la Unidad de Medicina Preventiva del Hospital: primer paso de desinfección/limpieza de la piel con alcohol a una concentración al 70% y posteriormente pintura con povidona yodada al 4%.

3.5.Técnica quirúrgica

Se practicó la misma técnica en todos los pacientes: una artrodesis posterolateral de raquis lumbar con el mismo sistema de instrumentación transpedicular (Xia®, Stryker™, Kalamazoo, USA), mediante abordaje posterior convencional y comprobación intraoperatoria mediante radioscopia.

3.5.1.Posición del paciente. Colocación en decúbito prono, sobre un marco vertebral que consta de un soporte bajo el tórax y otro bajo la pelvis (apoyando en las crestas iliacas anteriores),este marco va a reducir la presión abdominal (previene el aumento de presión venosa y por lo tanto la hemorragia) y va a mantener la lordosis lumbar (Figura 6).

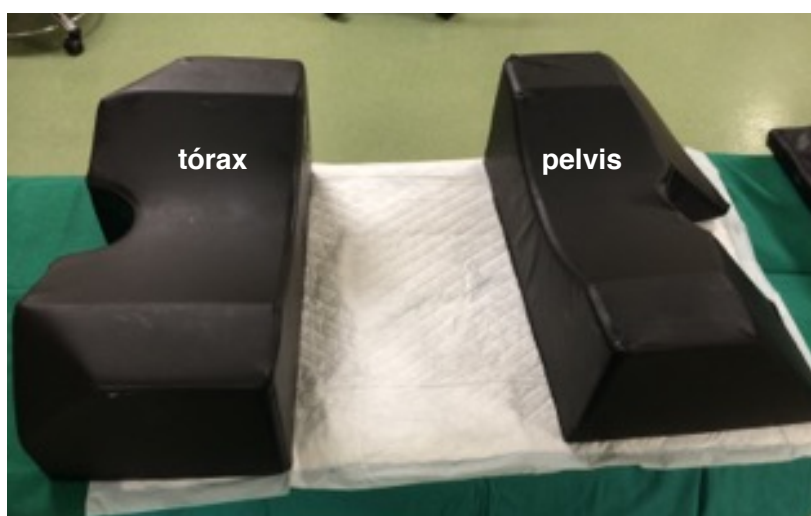


Figura 6. Marco vertebral, formado por dos soportes uno para el tórax y el otro para la pelvis.

Es esencial una posición ideal porque la instrumentación fija la alineación vertebral. Del mismo modo, es necesario mantener con cuidado el equilibrio sagital correcto para evitar la deformidad yatrógena del dorso plano (Figura 7).

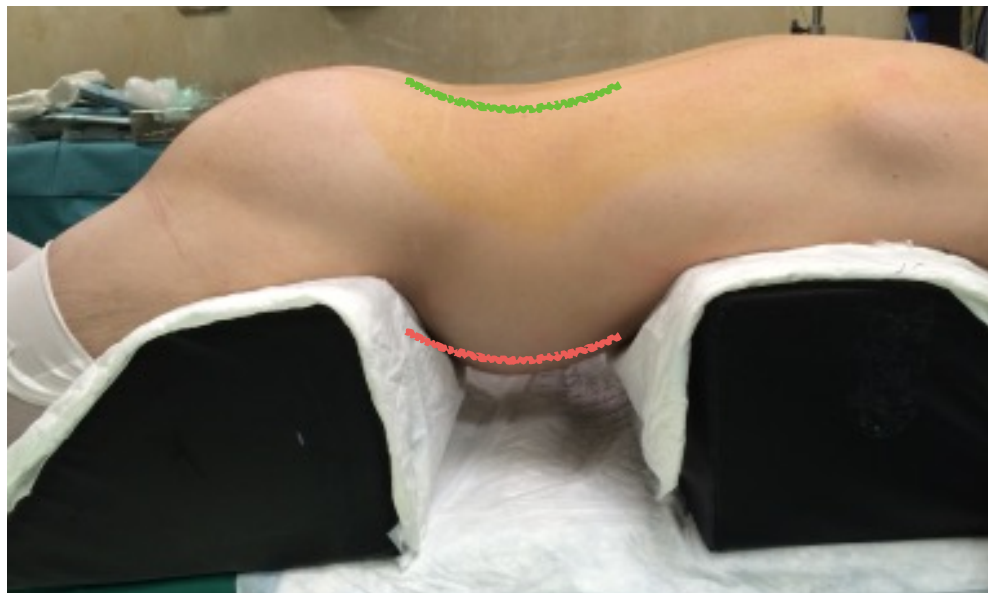
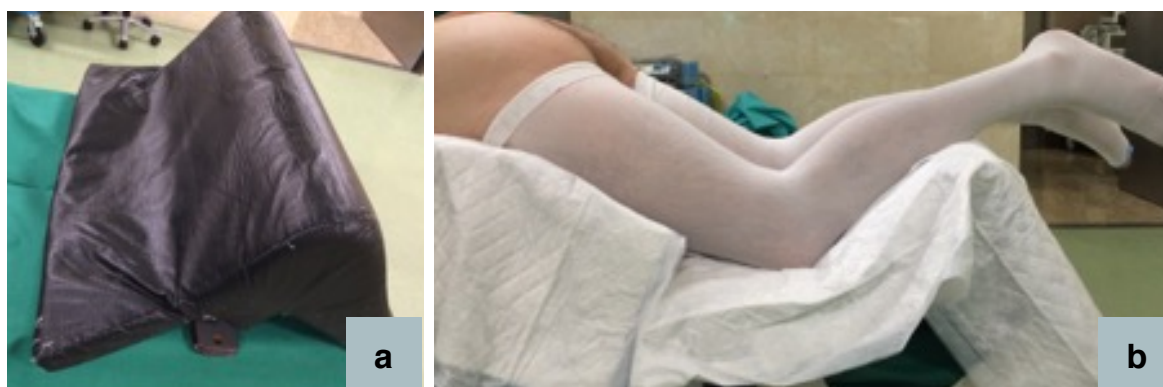


Figura 7. Con el marco vertebral se deja el abdomen libre de presión, importante para prevenir sangrado y además mantendrá una correcta lordosis lumbar, en la que vamos a realizar la fusión vertebral.

Bajo las rodillas se colocará un soporte para evitar presión sobre las mismas. Las caderas y las rodillas deben estar en flexión (Figuras 8 a,b).



Figuras 8. (a) Soporte para las piernas, evita el decúbito en las rodillas y en cara anterior de piernas. (b) Se mantiene las caderas y rodillas en flexión, observamos las medias de compresión venosa, usadas como medida profiláctica de trombosis venosa.

La cabeza se mantiene en una posición neutra (sin flexión significativa del cuello, extensión, flexión lateral o rotación). Se comprueba que no exista presión en las axilas (riesgo de lesión del plexo) y en los codos (compresión del nervio cubital) mediante la correcta colocación de los soportes de brazo ajustables que se pueden desplazar hacia adelante o hacia atrás (Figura 9) y se apoyan sobre unos soportes de silicona (Figura 10).



Figura 9. La cabeza se mantiene en posición neutra sobre soporte de silicona, que deja libre nariz, ojos y boca. Los hombros y codos deben permanecer en posición neutra

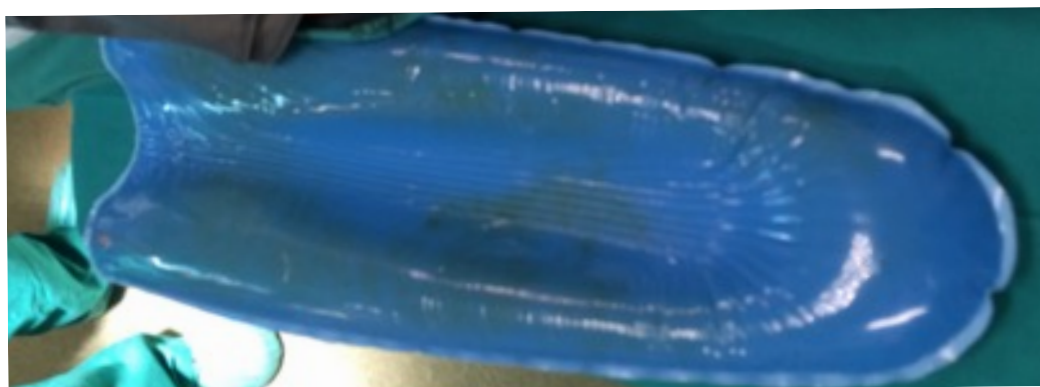


Figura 10. Soporte de silicona para el apoyo de los antebrazos y codos.

3.5.2. Evaluación radioscópica preoperatoria

Arco quirúrgico. Para dar escopia o fluoroscopia se usa un equipo tipo Arco en C modelo Philips BV-Pulsera (Figura 11).

Componentes:

- Estación de visualización.
- Soporte del Arco en C, formado por el tubo de rayos X y el intensificador de imagen.
- Estación de impresión y grabación de imágenes.

Características técnicas del tubo de rayos - X:

- Potencia del ánodo con foco grueso: 25 kW
- Potencia del ánodo con foco fino: 6 kW
- Tensión nominal del ánodo: 120 kV
- Capacidad térmica del ánodo: 300.000 HU
- Capacidad térmica del conjunto: 1.900.000 HU
- Capacidad de disipación térmica del
- Ánodo: 70.000 HU/minuto. de capacidad disipativa

Características técnicas del generador:

- Rango de Kvp: 40 – 120 kV
- Tolerancia Máxima ($\pm\%$): + 8%
- Reproducibilidad ($\pm\%$): + 2%
- Rango de mAs: 3,2 a 125 mAs
- Tolerancia máxima ($\pm\%$): 10% + 0,015 mAs
- Reproducibilidad ($\pm\%$): + 2%
- Rango tiempo de exposición (mseg./seg.): 52 ms – 2 s
- Precisión de tiempo Tolerancia máxima ($\pm\%$): + 5%
- Reproducibilidad ($\pm\%$): + 2%



Figura 11. Aparato de radioscopia en la posición para dar la proyección lateral, que es la habitual para la comprobación intraoperatoria de la correcta posición de los implantes.

Método. Se realizan proyecciones adaptadas a la morfología del paciente.

Se sigue un protocolo de seguridad para el paciente y los profesionales presentes en el quirófano que ha de cumplir con los siguientes requisitos:

- Utilizar todos los elementos de radioprotección a nuestro alcance, tanto los EPIs, (Elementos de Protección Individual) como las barreras físicas fijas y móviles.
- Portar el dosímetro personal, colocado debajo del delantal de plomo

- Estar a una distancia de seguridad, toda la que nos permita el cable en espiral.
- Informar al personal de la zona cuando se vaya a dar escopia.
- Ser muy rigurosos con la Colimación.
- Excluir del campo de irradiación elementos de alta densidad innecesarios.
- Utilizar escopia pulsada.
- Centrar la imagen sin radiación.

En cuanto a la dosis hay que decir que fluctúa en función de diversas variables, (peso del paciente, posición sobre la mesa, interposición de elementos de alta densidad, duración de la intervención, etc.). Por tanto, se realiza estimación de la dosis administrada en relación a los tiempos medios de escopia que se registran en nuestro sistema.

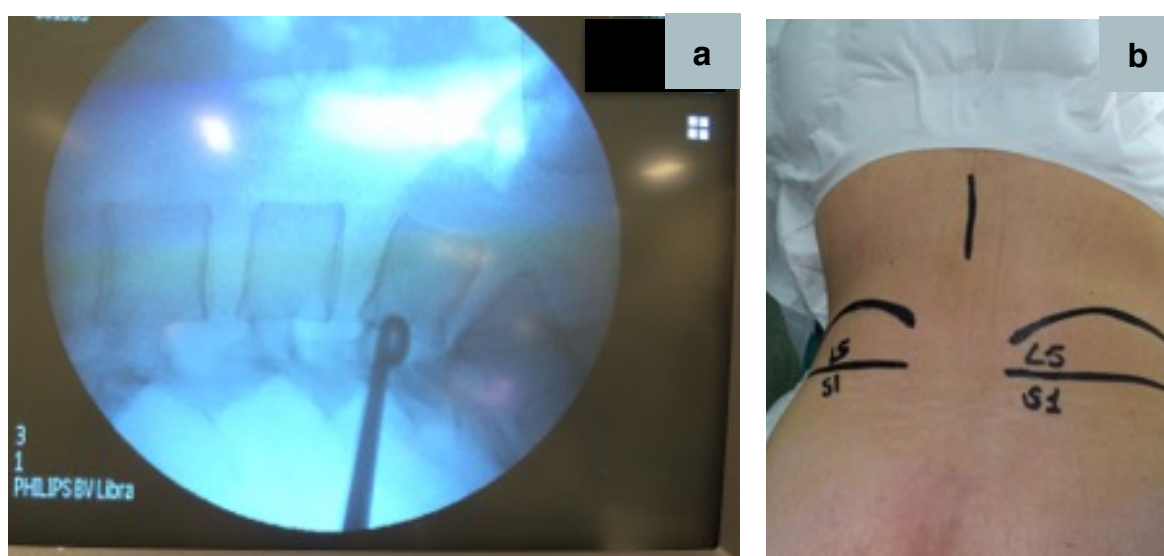
El tiempo medio de escopia por intervención quirúrgica en la artrodesis de columna es de 1,16 minutos, para unos parámetros fijos de 70 Kv 3,5-6,5 mA, (los parámetros técnicos varían ya que se utilizan sistemas de exposimetría automática). Realizando una estimación para la dosis en estas intervenciones podemos decir que ésta se encuentra entre los 15 y los 20 mGy aproximadamente por procedimiento.

Deben obtenerse proyecciones anteroposterior y lateral estrictas antes de colocar el campo quirúrgico para asegurarse de que pueden obtenerse imágenes adecuadas intraoperatorias. A veces, hay que realizar pequeños reajustes en la colocación del paciente para mejorar la calidad de la imagen (Figura 12) previo a la colocación del campo quirúrgico.



Figura 12. Disposición del arco para realizar la proyección lateral, que es con la que comprobaremos durante la cirugía la correcta posición del punto de entrada al pedículo.

Se localizan los niveles a fusionar y se marcan con rotulador especial dermatográfico dichos niveles previo a la cirugía (Figuras 13 a,b).



Figuras 13. (a) Imagen de radioscopia de la columna lumbar visión lateral. Se señala el cuerpo vertebral identificando el nivel. (b) Se rotula en la piel el nivel a artrodesar, en este caso se señaló el espacio L5S1 y las crestas

3.5.3. Cirujano

Todos los pacientes fueron intervenidos por el cirujano senior de la unidad de raquis. Con lo cual los aspectos relacionados con la técnica del cirujano eran equiparables en todos los pacientes del estudio.

3.5.4. Abordaje

Se realiza una incisión recta en la línea media, centrada sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas y uno o dos segmentos más larga que la zona a artrodesar. Posteriormente se diseña el tejido subcutáneo hasta la fascia y se colocan los separadores. Se preserva la cresta de las apófisis espinosas, se corta la fascia toracolumbar a ambos lados de la línea media con dos trazos paralelos con el fin de conservar una zona de inserción aponeurótica. Resulta esencial tener en cuenta la presencia de una posible espina bífida oculta o de una fractura de los arcos vertebrales, detectable en las radiografías preoperatorias, y que requiere una exposición sumamente cuidadosa, porque sino puede penetrarse con el periostotomo o el bisturí en el canal medular.

La entrada a los espacios prevertebrales requiere una desinserción uniforme de los músculos parespinales con el periostotomo o legra de Cobb y bisturí eléctrico, permaneciendo bien cerca de las apófisis espinosas y de las láminas.

La disección debe ser estrictamente subperióstica, de modo que no se lesione el aporte neurovascular de la musculatura y se eviten las hemorragias. La hemostasia se hace gradualmente y se completa con la aplicación de compresas enrolladas. Puede presentarse una hemorragia importante procedente del plexo venoso vertebral posteroexterno que debe detenerse mediante electrocoagulación o taponamiento. La exposición se amplía hasta el borde lateral de los istmos y los macizos de las apófisis articulares, hasta las apófisis transversas. Se coloca un separador autoestático.

A continuación se inicia la colocación de los tornillos pediculares, para lo cual se localizan los puntos de entrada en la vértebra. En las vértebras lumbares está a la altura del centro de la apófisis articular craneal de esta vértebra. El punto de entrada recae en la extensión oblicua inclinada de la apófisis articular, por lo cual se nivela con la gubia previamente a marcarlo con el punzón. Primero se taladra con un punzón la entrada (Figura 14).



Figura 14. Punzón iniciador, el de mayor tamaño es para hacer punto de entrada en el sacro.

Antes de colocar los tornillos pediculares se coloca un marcador radiopaco de menor tamaño en el trayecto previsto para el tornillo. La intensificación de imagen multiplano con proyección lateral estricta en cada segmento confirmará la posición correcta del marcador en el pedículo (Figuras 15).

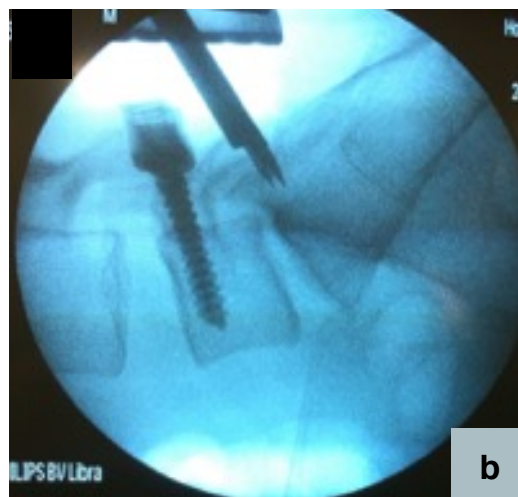


Figura 15. Comprobación radioscópica **(a)** Visión lateral de la columna. **(b)** Confirmación de la correcta colocación de los punzones en el punto de entrada y disposición de los tornillos correcta.

Si es correcto el punto se perfora con el localizador de sonda Steffe (Figura 16). A continuación verificamos con un palpador que estamos dentro del pedículo y que se mantiene pared ósea en todos los lados. Si es así, realizamos el labrado del canal con una terraja de 1mm inferior al tornillo pedicular.

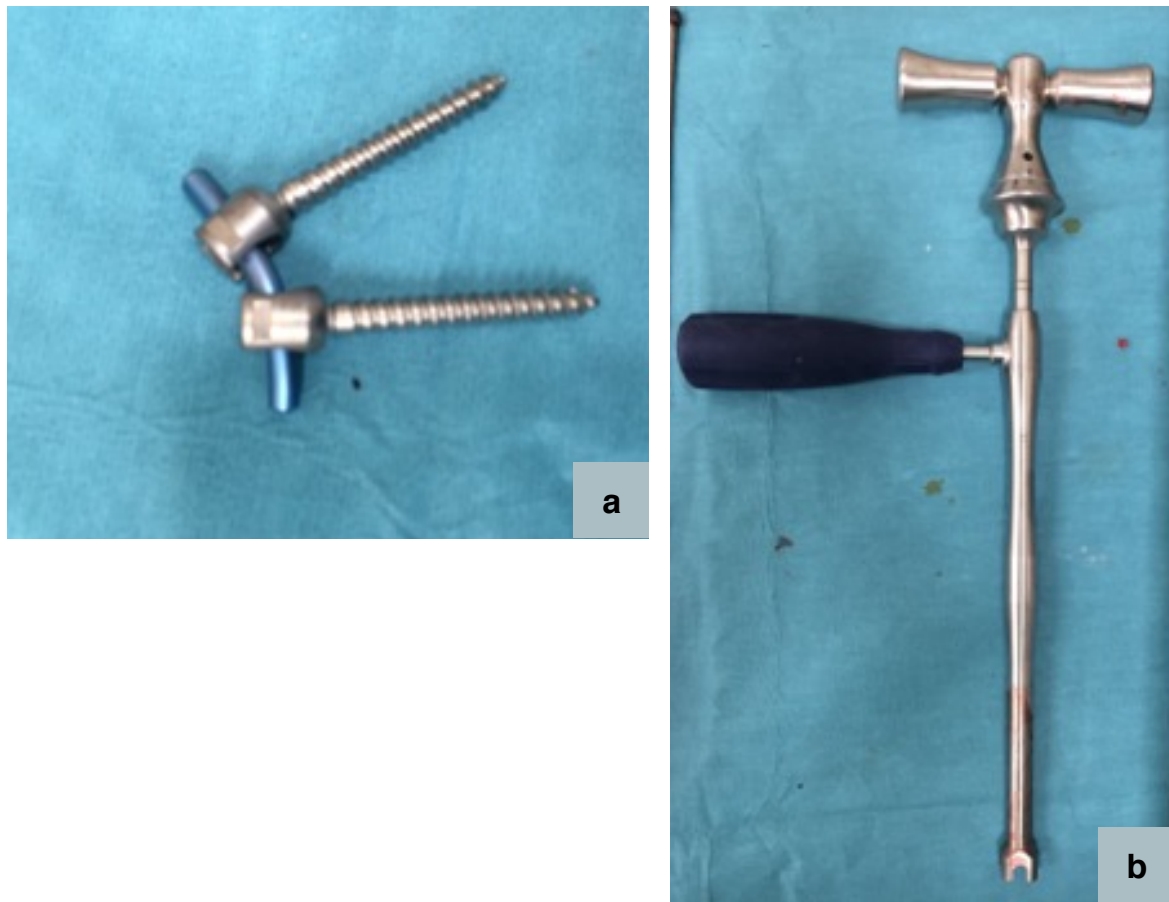


Figura 16. Sonda roma de Steffe.

El palpador se reemplaza por el tornillo pedicular. La longitud del tornillo se puede estimar tomando como referencia la aguja palpadora del canal. Así realizamos los mismos pasos en cada uno de los pedículos a incluir en el montaje de fusión.

Los tornillos se conectan entre sí mediante una barra, que se inserta dentro de las cabezas de los tornillos, y se aseguran con unas tuercas.

Se realiza el ajuste final del tornillo de cierre utilizando la llave de torsión dinamométrica, que indica la fuerza óptima que debe aplicarse al implante en el ajuste final, la torsión óptima es de 12 Nm (Figuras 17 a,b).



Figuras 17 a,b. (a) Tornillos poliaxiales, conectados por una barra que se inserta en las cabezas de los mismos. (b) Llave dinamométrica para el apriete final.

Cuando los implantes están correctamente colocados se prepara la fusión ósea en todas las áreas a artrodesar. Para realizarla, se tiene que extraer las cápsulas articulares de los segmentos afectados. Las superficies articulares cartilaginosas se cincelan. A continuación se decortican los arcos, las apófisis espinosas y las transversas. Se retiran los tejidos desvitalizados y el músculo de aspecto isquémico.

La artrodesis se llevó a cabo en todos los casos realizando una decorticación de los elementos posteriores, hasta exponer hueso sangrante y aportando aloinjerto. El injerto se aplica sobre los arcos posteriores, los procesos articulares abiertos y los procesos transversos: el injerto es, por tanto, posterior y lateral.

3.5.5. Aoinjerto

Para la fusión lumbar hemos utilizado aoinjerto.

El procedimiento específico de extracción e implantación de este aoinjerto sigue el protocolo COD.PE-COT-01 del Hospital Costa del Sol en consenso con el Centro Regional de Transfusión Sanguínea/Banco de Tejidos de Málaga. El protocolo sigue las siguientes normas para la extracción de tejido óseo:

1º. Preparación del donante:

- Rasurado, limpieza con solución jabonosa de povidona al 4% y secado con gasas.
- Las extremidades del donante se suspenden sujetas a palos de suero mediante gasas.
- El Jefe del equipo y el Extractor A realizan: lavado quirúrgico de manos y colocación de bata estéril. Doble guante en todo momento. Cambiándose el mismo al cambiar de zona y después de la extracción de cada pieza.
- El Jefe del equipo pinta el donante con Clorhexidina 2% o povidona al 4%.
- Se procede al entallado del donante, comenzando por la sábana inferior. El Extractor B corta las vendas de gasa que sostienen las extremidades inferiores y se cubren pie y empeine con una polaina estéril. La zona perineal se cubre con dos tiras adhesivas.
- Entallado de las extremidades superiores mediante tallas tipo "U"; el Extractor B corta las vendas que sujetan cada extremidad y se cubren las manos con polainas o guantes estériles. Las extremidades superiores descansan posteriormente sobre reposabrazos ajustable en la mesa quirúrgica.
- Se colocan las sábanas laterales y finalmente la sábana inferior
- Se cubren los miembros inferiores longitudinalmente con "Steri-DRAPE" en toda su extensión. Las extremidades superiores y el tórax se cubren de la misma forma.
- Se visten dos mesas de Mayo, que servirán para poner el material quirúrgico que usaran cada uno de los extractores (Jefe de Equipo y Extractor A).

2º. Extracción de tejido:

- El Jefe del equipo y el extractor A se colocan a ambos lados del donante, y cada uno se encargará de la extracción de las piezas de un hemicuerpo. Los extractores evitan el contacto con el hemicuerpo contralateral así como con la mesa del extractor B que va envasando las piezas.
- Acceso cutáneo longitudinal en las extremidades (iniciando por las inferiores).
- Cambio de hoja de bisturí y guantes en cada cambio de zona y de después de cada pieza.
- Extracción siguiendo la misma secuencia.
- Cada tejido extraído se entrega al Extractor B o envasador. Los extractores nunca deberán entrar en contacto con la mesa. En caso de que se acumule más de una pieza, se dejan dentro de una bolsa que el envasador proporciona.
- Después de extraer cada tejido, los extractores se cambian de guantes y hoja de bisturí consecutivamente.

3º. Empaquetado:

El extractor B realiza el frotis de la pieza con una torunda para cultivo microbiológico y coloca una etiqueta identificativa estéril que identifique el hueso.

- Dobla la bolsa plástica que contiene el homoinjerto sobre sí misma (BOLSA 1).
- Envuelve la bolsa con un paño estéril, doblado sobre sí mismo (PAÑO 1).
- Lo envuelve con otro paño (PAÑO 2) y coloca una etiqueta identificativa estéril.
- Lo envuelve en BOLSA 2
- Todas las piezas extraídas se colocan dentro de una bolsa plástica (BOLSA 3) y coloca una etiqueta identificativa del donante y se transporta en una nevera contenedor con acumuladores congelados para su entrega al Banco de Tejidos.

En cuanto al procedimiento de implante del aloinjerto las pautas son:

- El cirujano valora previo a la cirugía, según el caso clínico, el tipo y la cantidad de tejido óseo a implantar. Es necesario la obtención del Consentimiento informado

del paciente seleccionado y determinar la fecha de la intervención quirúrgica con margen suficiente de 2 a 3 días para tramitar la petición de implante al Establecimiento de Tejidos (ET) en Málaga. Esta información debe enviarse al ET vía telefónica y con la información completa por escrito, cumplimentando previamente el impreso oficial de Solicitud de Tejidos que se enviará por FAX mediante la secretaria del AIG.

- Una vez seleccionadas por el ET las muestras a enviar son transportadas por el personal de enlace del HCS en envases homologados, debidamente etiquetados, utilizando un recipiente diferenciado. Los envases de tejidos se acompañan de una documentación específica y tubos de analítica para cumplimentarse con datos y muestras del receptor. Los envases son entregados al personal del Laboratorio, en el área de Depósito de hemoderivados, quien lo deposita en un congelador específico (a -20° con alarma), quedan registrados en su libro de entrada/salida de implantes. La documentación es entregada a la secretaria de AIG quien lo entregará al personal de enfermería específico del quirófano de COT.
- En la fecha señalada para el implante, la enfermería de COT solicita por teléfono al personal de Laboratorio el implante y remite un celador para su envío a quirófano.
- Cuando llega el hueso a quirófano se procede por enfermería a su identificación, cotejando con la documentación y se prepara para el implante.
- La pieza ósea ha sido congelada en doble envase estéril, sin solución crioprotectora a -80°C grados. Las piezas han sido fraccionadas y tratadas con antibióticos, en sala D en el Banco Sectorial de Tejidos de Málaga. Su caducidad en estas condiciones se establece en cinco años. Si bien se puede demorar indefinidamente con controles rigurosos de estabilidad térmica.

- Se puede descongelar, introduciéndola en nevera a 4 grados. Para acelerar el proceso se pueden poner en baño a 37 grados centígrados.
- Durante el proceso de descongelación se sumergen las piezas en solución antibiótica de Gentamicina 240 mg (Figuras 18 a,b).



Figuras 18 a,b. (a) Las piezas vienen en envases individuales. (b) Tras su descongelación y tratamiento con solución de gentamicina se procede a su triturado.

- La pieza descongelada puede permanecer 24 horas a 4°C, antes de su uso.
- Una vez descongelada, bajo ningún motivo se procederá de nuevo a su congelación.
- Se procederá a un control bacteriológico, con torunda.
- Se enviara muestra del receptor, al banco de tejidos, para control serológico, junto al certificado de implante.
- Una vez descongelada la pieza se procede a su trituración en picadora mecánica a razón de trozos de hueso de esponjosa de 5 mm de grosor (Figura 19).



Figura 19. Aspecto del aloinjerto tras ser triturado.

El aloinjerto una vez triturado se divide en dos partes iguales.

A una de las partes se le añadirá BMP-7 (OP-1, eptoterminalfa Osigra®f®,Stryker™, Kalamazoo, USA), será la porción de aloinjerto que se aplicará al “lado experimental”, lado derecho, de la columna del paciente (Figura 20).

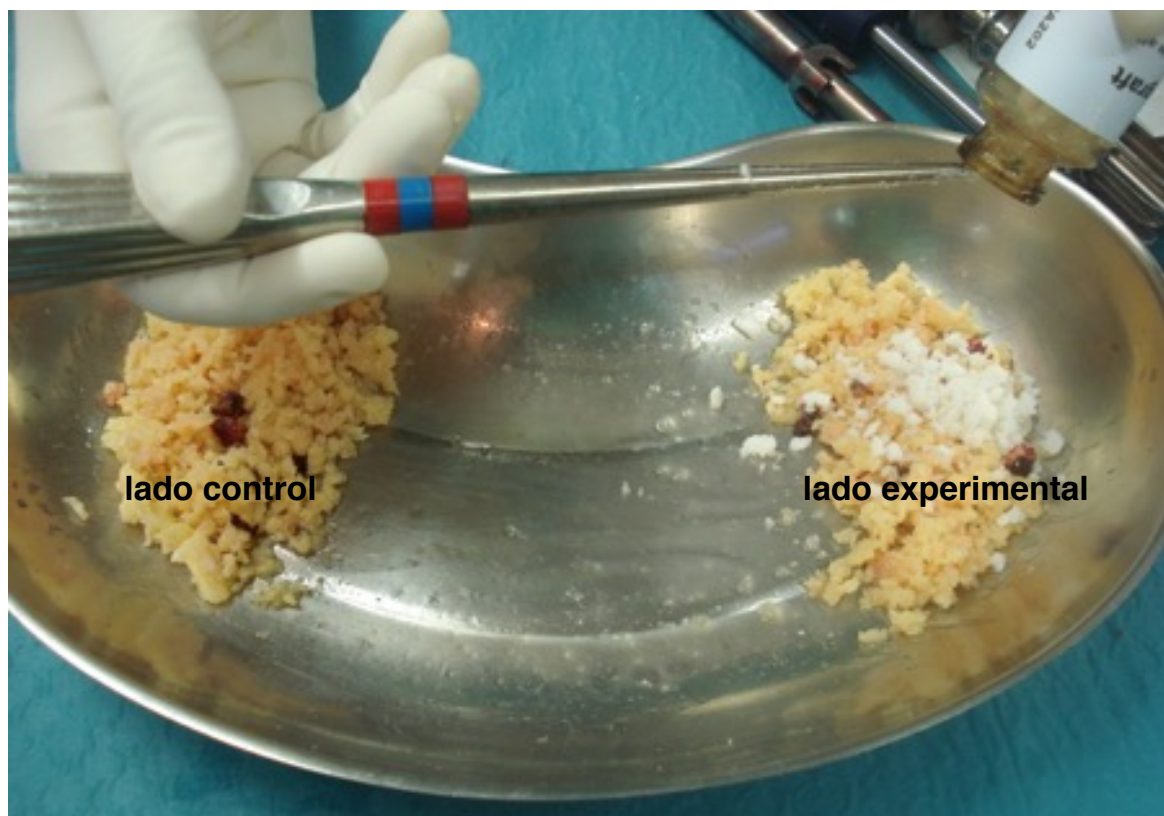


Figura 20. En una batea se hacen dos partes iguales de aloinjerto, en una de ellas se añade la BMP-7, siendo esta la que se colocará en el lado derecho de la columna del paciente.

3.5.6. BMP-7

Para la mezcla con el aloinjerto que se aplicará en el lado experimental de la columna usamos BMP-7, nombre del medicamento Osigraft. Cada vial contiene 3,3 mg de eptotermína alfa. Producido mediante tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (CHO). La forma farmacéutica de presentación es en polvo para suspensión para implantación, granulado de color blanco a blanquecino.

Para la preparación del producto mediante una técnica estéril, se extrae el vial del envase. Se levanta la tapa y retira el reborde del vial.

No se introduce ninguna aguja a través del tapón. La punción del tapón con una aguja puede provocar que las partículas del material del tapón contaminen el polvo. Cada vial de Osigraft se reconstituye con 2-3 ml de solución estéril de 9 mg/ml

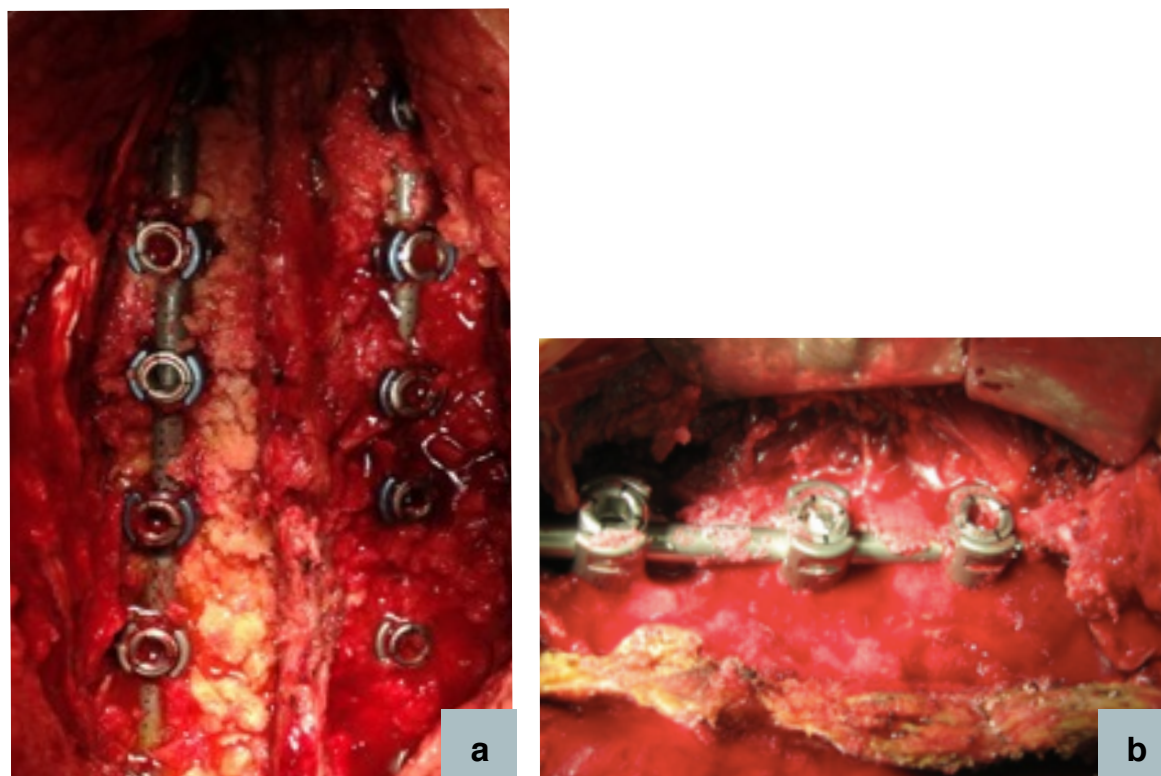
(0,9% p/v) de cloruro sódico antes de su uso (Figura 21). La solución inyectable estéril de cloruro sódico y el contenido del vial de Osigraft se transfieren a una cubeta estéril, y se mezcla con una espátula o una cureta estériles. Una vez reconstituida, la solución implantable de un solo uso debe utilizarse inmediatamente.



Figura 21. Osigraft se reconstituye con 2-3 ml de solución estéril de 9 mg/ml de cloruro sódico.

Como habíamos comentado previamente en la descripción de la técnica quirúrgica se desbrida el tejido fibroso, necrótico o esclerótico, y decortica los fragmentos de hueso lo suficiente para que la BMP-7 reconstituida entre en contacto directo con el hueso sangrante y con el tejido óseo viable.

Se realiza una hemostasia adecuada para asegurarse de que el material implantado no se desplace del área quirúrgica. Se irriga según sea necesario antes de la implantación de la BMP-7. Si es factible, se deberán realizar todas las manipulaciones quirúrgicas en el área antes de implantar el producto. Se aplica el producto reconstituido en la zona ósea preparada utilizando un instrumento estéril, como una espátula o una cureta (Figuras 22 a,b).



Figuras 22 a,b. (a) Imagen de lecho quirúrgico previo al cierre de la herida, donde apreciamos la instrumentación y el aporte de aloinjerto. (b) Imagen en la que se aprecia la mezcla del injerto con BMP-7.

No se aspira ni irriga directamente la zona del implante, ya que esto puede desplazar las partículas de BMP-7. Si es necesario, se retira el exceso de líquido aspirando la zona contigua al implante o secando cuidadosamente el área con una compresa estéril.

Se realiza el cierre de los tejidos blandos alrededor del defecto óseo que contiene el producto con el material de sutura elegido. El cierre es fundamental para mantener el implante en el área del defecto óseo. No se pone drenaje directamente en la zona del implante de la BMP-7.

3.6. Postoperatorio

Tras la cirugía el paciente pasaba a la unidad de recuperación postoperatoria, durante el tiempo estimado oportuno por el Anestesiólogo.

Se le realizó un control radiológico en el postoperatorio inmediato.

En todos los pacientes se realizó el mismo procedimiento durante su ingreso, según está protocolizado en las guías clínicas de la unidad de Raquis del Hospital Costa del Sol.

Todos los pacientes cumplieron profilaxis antitrombótica durante 4 semanas postoperatorias con heparina subcutánea de bajo peso molecular.

Fueron dados de alta del hospital aproximadamente a la semana de la cirugía, habiendo deambulado previamente en la sala de hospitalización, habitualmente el 2º día postoperatorio.

A todos los pacientes se les prescribió una faja lumbar semirrígida, indicando que debe llevarla durante 8 semanas, para proteger la columna de movimientos excesivos, durante la bipedestación y la sedestación.

Se les entregó al alta un tríptico informativo, elaborado por el personal médico y de enfermería del AIG COT con recomendaciones sobre los cuidados y normas a seguir en domicilio para el postoperatorio.

3.7. Diseño del estudio

El estudio es de tipo cuasi experimental con una cohorte prospectiva de pacientes a los que se les ha realizado una artrodesis posterolateral lumbar instrumentada (fijación de la columna lumbar mediante un sistema de atornillamiento a través de los pedículos y conexión con barra sistema XIA). Se procedió a decorticación posterior del arco vertebral, apófisis articulares y transversas, para

una vez expuesto el hueso sangrante y fijadas las vértebras, colocar en el lecho dos tipos de aporte biológico (uno en el lado izquierdo de control con aloinjerto sólo y otro en el lado derecho experimental con aloinjerto y BMP-7). El proyecto consiste en la medición de los resultados, en cuanto a obtención de fusión vertebral, mediante radiología digital y especialmente con el TC multicorte.

3.7.1. Grupos del estudio

El grupo control y el grupo experimental son el lado izquierdo y el derecho del mismo paciente respectivamente. Evitando por tanto, en el análisis de resultados, sesgos o variables indeseadas derivadas de la falta de homogeneidad de los dos grupos.

- **Grupo control.** En el lado izquierdo del individuo intervenido: se coloca aloinjerto esponjoso desposeído del hueso cortical y tejidos blandos. El aloinjerto se prepara en picadora mecánica a razón de trozos de hueso esponjoso de 5mm de tamaño.
- **Grupo experimental.** En el lado derecho del mismo individuo: Se coloca aloinjerto, en las mismas características que el lado izquierdo, mezclado con BMP-7.

3.7.2. Población del estudio

Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos a los que se les ha realizado una artrodesis posterolateral del raquis con un sistema de instrumentación pedicular (Xia, Stryker), conforme a unos criterios de inclusión y exclusión preestablecidos.

Criterios de inclusión :

- Pacientes sanos

- Madurez esquelética
- Indicación quirúrgica de artrodesis primaria posterolateral lumbar
- Ausencia de infección local o general
- Intervención primaria y única
- Seguimiento superior a dos años

Criterios de exclusión:

- Reintervención quirúrgica
- Infección quirúrgica demostrada
- Infección en otra localización
- Intervención primaria pero combinada con vía anterior
- Patología tumoral
- Embarazo
- Inmunosupresión (presentar una enfermedad autoinmune conocida, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren y dermatomiositis/polimiositis)
- Menores de 18 años

3.7.3.Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado un procedimiento de cálculo de potencias binomiales: Binomial Power Calculations de la Universidad de California Los Ángeles (UCLA) (Binomial Distribution 2-Sample Arcsine Approximation) a través de su portal en internet: <http://statistics.ucla.edu>. Se aceptó una potencia de 0.80 (probabilidad de rechazo de la hipótesis nula dada una alternativa real) para distintos porcentajes de éxito del grupo experimental (Tabla 2).

Grupo Control	Grupo experimental	PW	P	C	N
0.65	0.95	0.8	0.05	1	18
0.65	0.95	0.8	0.05	2	24
0.65	0.90	0.8	0.05	1	32
0.65	0.90	0.8	0.05	2	41
0.65	0.85	0.8	0.05	1	55
0.65	0.85	0.8	0.05	2	71
0.65	0.85	0.8	0.05	1	108
0.65	0.80	0.8	0.05	2	137

Tabla 2. Tamaño muestral para diferentes probabilidades de éxito en los grupos. Descripción de parámetros.

Se intervinieron a un total de 110 pacientes, número muy superior al calculado, para poder prevenir la merma por posibles exclusiones del estudio. Con una potencia de 0,8 y unas diferencias esperadas del 35% entre uno y otro lado. Según la literatura¹²⁸, las diferencias entre los grupos aloinjerto y aloinjerto/BMPS debería ser de un 35% y en 18 pacientes se esperaba obtener una fusión exitosa con una probabilidad de 0.65 en el grupo control y de 0.95 en el grupo experimental, encontrando una diferencia de un 30% entre ambos grupos.

3.8. Seguimiento. Evaluación de resultados

El seguimiento consistió en una revisión clínica y radiográfica durante el 3º, 6º, 12º y 24º mes postoperatorio, al cabo de los 24 meses se les practicó una tomografía computarizada (TC) planar y tridimensional.

3.8.1. Resultado clínico

El resultado clínico se evaluó mediante un cuestionario entregado preoperatoriamente y al año postoperatorio. Este es un test validado y de uso estandarizado para evaluar los resultados clínicos en patología de raquis. El Cuestionario de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry (Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire) o Índice de Discapacidad de Oswestry (Oswestry Disability Index – ODI) es, junto con la escala de Roland-Morris, la más utilizada y recomendada a nivel mundial. Tiene valor predictivo de cronificación del dolor, duración de la baja laboral y de resultado de tratamiento, conservador y quirúrgico. Es el estándar de las escalas de dolor lumbar.

El ODI empezó a fraguarse en 1976 aunque no fue publicada hasta 1980 por John O'Brien¹²⁹. La versión original de 1980 es la llamada 1.0 y es la que Flórez y cols adaptaron al español en 1995¹³⁰. La adaptación de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry está incluida en la categoría de mayor calidad metodológica (recomendación nivel A) y es la única versión validada en España, con un coeficiente de correlación de 0,92.

La ODI versión 2.0 es la más recomendada¹³¹ y se refiere a la respuesta que mejor describa su problema “ahora”, en el momento de rellenar el formulario, mientras que la versión 1.0 no precisa “cuando” siente el dolor. Existen 4 versiones en inglés y ha sido traducida a 9 idiomas.

Es un cuestionario autoaplicado, es decir, el paciente puede rellenar la escala por sí mismo en apenas 5 minutos y el tiempo de corrección, por personal entrenado, no requiere más de 1 minuto. Consta de 10 ítems con 6 posibilidades de respuestas cada una (0–1–2–3–4–5), de menor a mayor limitación. La primera opción vale 0 puntos y la última opción 5 puntos, pero las opciones de respuesta no están numeradas. Si se marca más de una opción se tiene en cuenta la puntuación más alta. Al terminar la prueba, se suman los puntos, se divide ese número entre 50 y se multiplica por 100 para obtener el porcentaje de discapacidad. En caso de haber respondido una pregunta menos (9 ítems) se divide entre 45, que sería la máxima puntuación posible, en vez de entre 50. Interpretación: Sumar el resultado

de cada respuesta y calcular el nivel de discapacidad según la siguiente fórmula:

$$\text{puntos totales} / 50 \times 100 = \% \text{ incapacidad (o: 'puntos totales' dividido por '50' multiplicado por '100' = porcentaje de incapacidad)}$$
 Por ejemplo: en el último ODI registró 16. Entonces, $16/50 \times 100 = 32\%$ incapacidad.

El porcentaje indica el grado de incapacidad:

- **0%-20% (Incapacidad mínima):** El paciente puede realizar la mayoría de las actividades de su vida. Usualmente no está indicado el tratamiento con excepción de sugerencias para levantar pesos, postura, actividad física y dieta. Los pacientes con ocupaciones sedentarias pueden experimentar más problemas que otros.
- **21%-40% (Incapacidad moderada):** El paciente puede experimentar más dolor y dificultades para levantar pesos, sentarse o estar de pie. Los viajes y la vida social son más dificultosas y pueden estar incapacitados para trabajar. El cuidado personal, actividad sexual y el sueño no están groseramente afectados. El tratamiento conservador puede ser suficiente.
- **41%-60% (Incapacidad severa):** El dolor es el principal problema en estos pacientes pero también pueden experimentar grandes problemas en viajar, cuidado personal, vida social, actividad sexual y sueño. Requiere un estudio en profundidad.
- **61%-80% (Incapacitado):** El dolor de espalda tiene un impacto en todos los aspectos de la vida diaria y el trabajo. Requiere intervención.
- **81%-100%:** Estos pacientes pueden estar postrados en cama o exageran sus síntomas. Se recomienda una evaluación cuidadosa.

Los estudios de sensibilidad a los cambios de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry estiman entre 4 y 16% la mínima diferencia clínicamente relevante. La FDA americana ha elegido para el cuestionario de Oswestry una diferencia mínima de 15 puntos entre las evaluaciones preoperatoria y postoperatoria, como indicación de cambio clínico en los pacientes sometidos a fusión espinal.

3.8.2. Resultado radiológico

Se evaluó teniendo en cuenta:

- **Fusión:** Seguimos una modificación de la clasificación llevada a cabo por Tan y colaboradores¹³² distinguiendo 4 grados. Grado I (fusión completa) con continuidad trabecular central. Grado II (fusión parcial) continuidad trabecular parcial. Grado III (falta de fusión unipolar) cuando existía falta de unión superior o inferior. Grado IV (falta de fusión bipolar) cuando no había continuidad ósea.
- **Densidad ósea:** evaluando la diferencia de densidad ósea entre un lado y otro de la instrumentación. Esto se realizó usando una regla milimétrica, pero los resultados se recogieron en un sistema binario señalando si había más hueso sólido en el lado izquierdo o en el derecho (grupo control o experimental).

Las imágenes radiológicas, fueron evaluadas mediante triple ciego: 1 radiólogo experimentado especialista en tomografía, 2 cirujanos con experiencia de raquis, siguiendo el método propuesto por Shah y colaboradores¹³³ mostraron reproductibilidades en el observador y entre observadores muy altas (índice kappa > 0,95).

3.8.2.1. Rx columna, (control postquirúrgico)

Material. Aparato de radiología digital: Philips Medio 50 CP.

Digitalización CR General Electric Multichasis (10U). Modelo MP 3010.

3.8.2.2. TC Columna , (control post-quirúrgico)

Material. Los controles postoperatorios se realizan con un tomógrafo helicoidal multicorte de 64 canales, (filas de detectores), marca Philips, modelo Brilliance 64.

Configuración: Hasta 20 ips reconstrucción RapidView. Tubo de 8,0 UMH MRC.

Adquisición: 64 x 0.625 mm

Resolución isotrópica: 0.34 mm x 0.34 mm x 0.34 mm

Resolución: Hasta 20 Lp / cm de resolución espacial. Alta resolución 768 m². 1024 m² y matrices de reconstrucción.

Potencia : 60 kW de alta frecuencia, generador de alta tensión.

Velocidad de barrido: Sub 3,600 segundos de barrido completo.

Conectividad: DICOM 3.0

Estación de postproceso y reconstrucción con software específico

Método: La Exploración se realiza en modo helicoidal con el paciente en posición decúbito supino y con los pies hacia el gantry.

Se realiza una adquisición de datos en crudo para su posterior procesado obteniendo imágenes bidimensionales axiales, sagitales y coronales y reconstrucciones 3D con los parámetros que a continuación se detallan:

adquisición datos brutos	reconstrucción	modo	campo de visión	matriz de recon
09x045 mms	3x3 mms	hélice	22-24 cms	512x512

En cuanto a la técnica utilizada y la correspondiente dosis administrada, se utilizan sistemas de modulación de dosis automáticos, (en el caso de este modelo lo constituyen los programas D-DOM y Z-DOM, encargados de optimizar dicha dosis ajustandola al diámetro y densidad específicos de los pacientes). Como referencia y realizando una media de las últimas 20 exploraciones realizadas detallamos la siguiente información al respecto de la técnica ajustada por el equipo y las dosis registradas al efecto.

mAs	Kv	CTDI*	DLP**	rango body***
250-350	120	20-25 mGy	650-900 mGy x cm	32 cms

* CTDI: Índice de dosis en Tomografía Computerizada

**DLP: Es una magnitud de dosis que se usa como indicador de la exposición total en un examen de TC, al relacionar el CTDI con la extensión espacial del estudio

***rango body: Longitud de la hélice adquirida.

3.9. Análisis estadístico

Los datos quedan archivados automáticamente en la base de datos del tomógrafo, donde se estudia, mediante una medición de densidades, las diferencias producidas. Los datos se introducen en un paquete estadístico SPSS (19.0 version SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Se realizó un contraste de hipótesis basado en el estadístico de McNemar para muestras pareadas¹³⁴. Nuestros dos grupos a estudiar, son muestras pareadas, porque en un mismo individuo, se encuentran las dos opciones caso y control. El test Stuart Maxwell¹³⁵ se usó para analizar las variables de densidad y de continuidad ósea.

Finalmente se realizó un estudio logístico multivariable.



4. Resultados

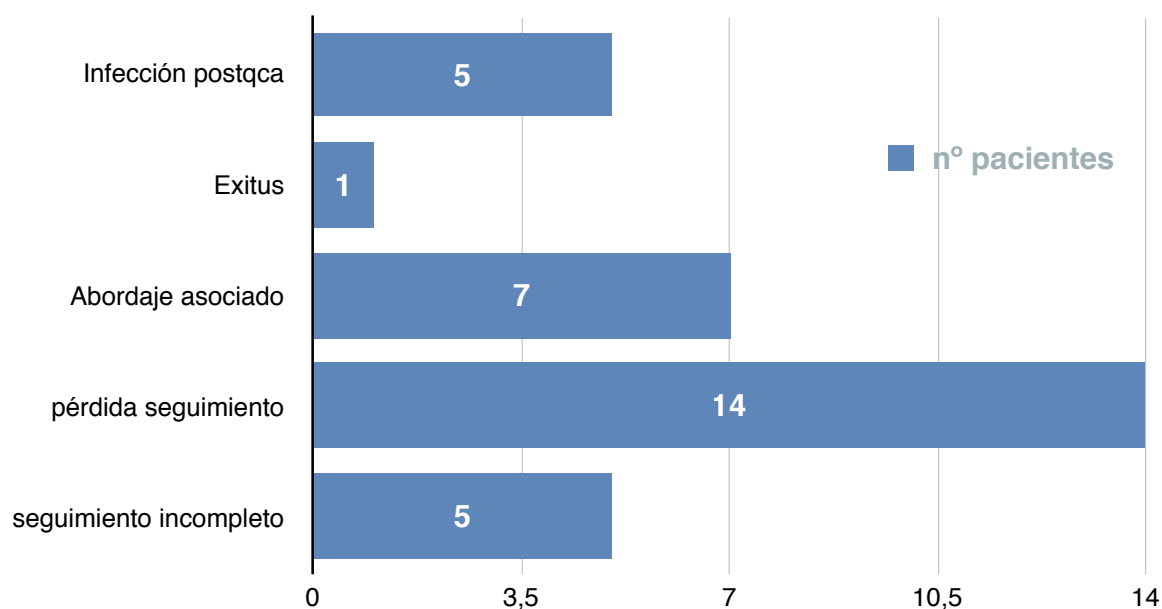
En el presente trabajo se ha realizado en una cohorte sobre una base de datos prospectiva un seguimiento de 7 años con control radiológico con TC.

Se intervinieron un total de 110 pacientes, concluyendo el estudio finalmente con 74 pacientes.

Procedemos al análisis de los datos obtenidos en este trabajo.

Exclusión de pacientes. Se excluyeron de la serie a 36 pacientes por distintas razones (Gráfica 1):

- infección postquirúrgica (5 casos)
- exitus (1 caso)
- abordaje anterior asociado (7 casos)
- pérdida de seguimiento (14 casos)
- seguimiento incompleto (5 casos)



Gráfica 1. Causas de exclusión de pacientes intervenidos del estudio.

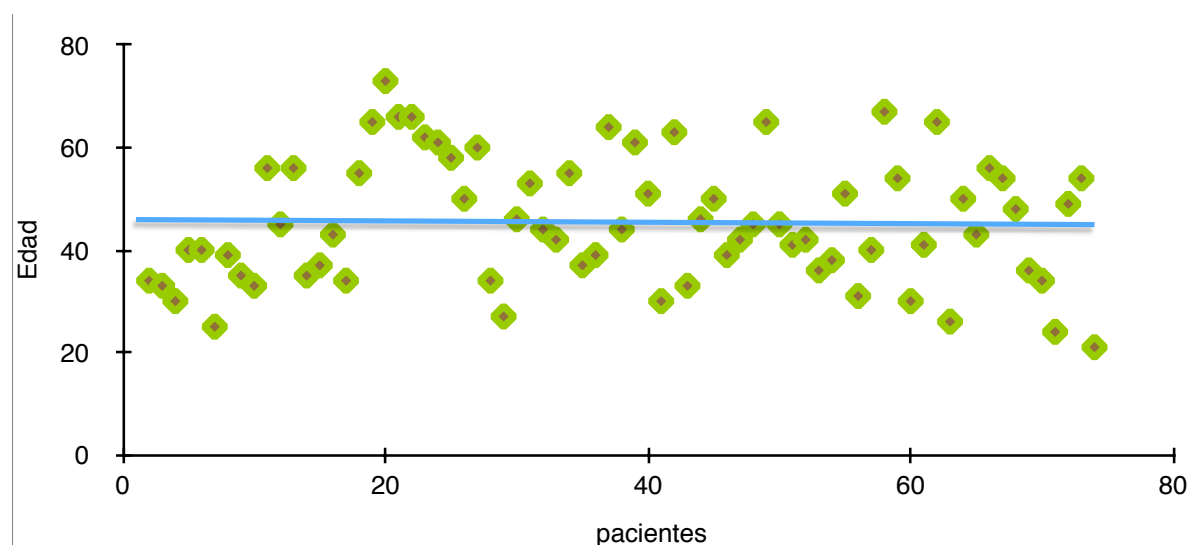
Es llamativa la cifra de pérdida de seguimiento de los pacientes y de seguimientos incompletos, pero es justificable dadas las características de la zona donde se encuentra el Hospital, que atiende a un número considerable de población extranjera sin residencia establecida fija, doble residencia, usuarios pertenecientes sobre todo al sector turístico y de la construcción.

El resto de exclusiones son esperadas, de acuerdo a las cifras que se manejan en la bibliografía en cuanto a porcentaje de infecciones postquirúrgicas y de necesidad de asociar un abordaje anterior para restablecer la estabilidad vertebral.

4.1. Análisis univariable. Resultados clínicos.

4.1.1. Edad. Todos los pacientes eran adultos de madurez esquelética.

Edad media de 45,29 años, rango 21-73 años. Mediana:44 años (Gráfico 2).

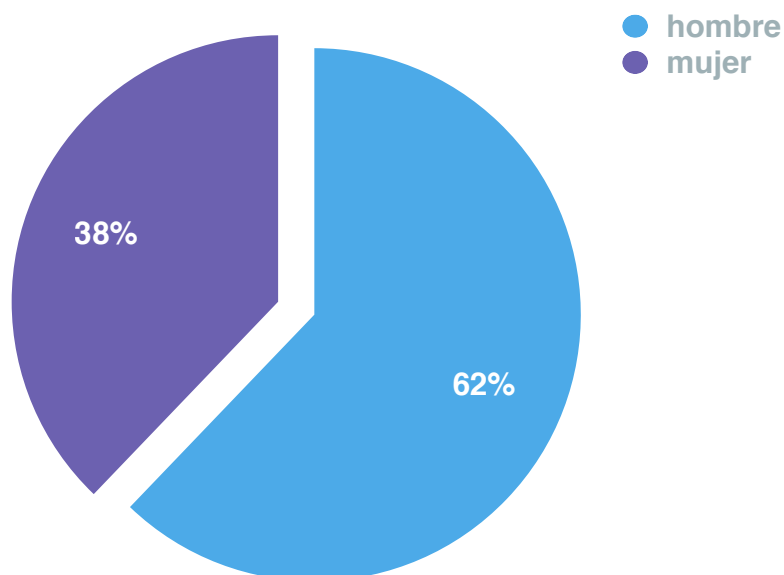


Gráfica 2. Distribución por edad de los pacientes.

La población estudiada se encuentra en un rango de edad entre 21 y 73 años, con una edad media entorno a los 45 años.

4.1.2. Sexo

46 eran hombres (62%). 28 eran mujeres (38%) (Gráfico 3).



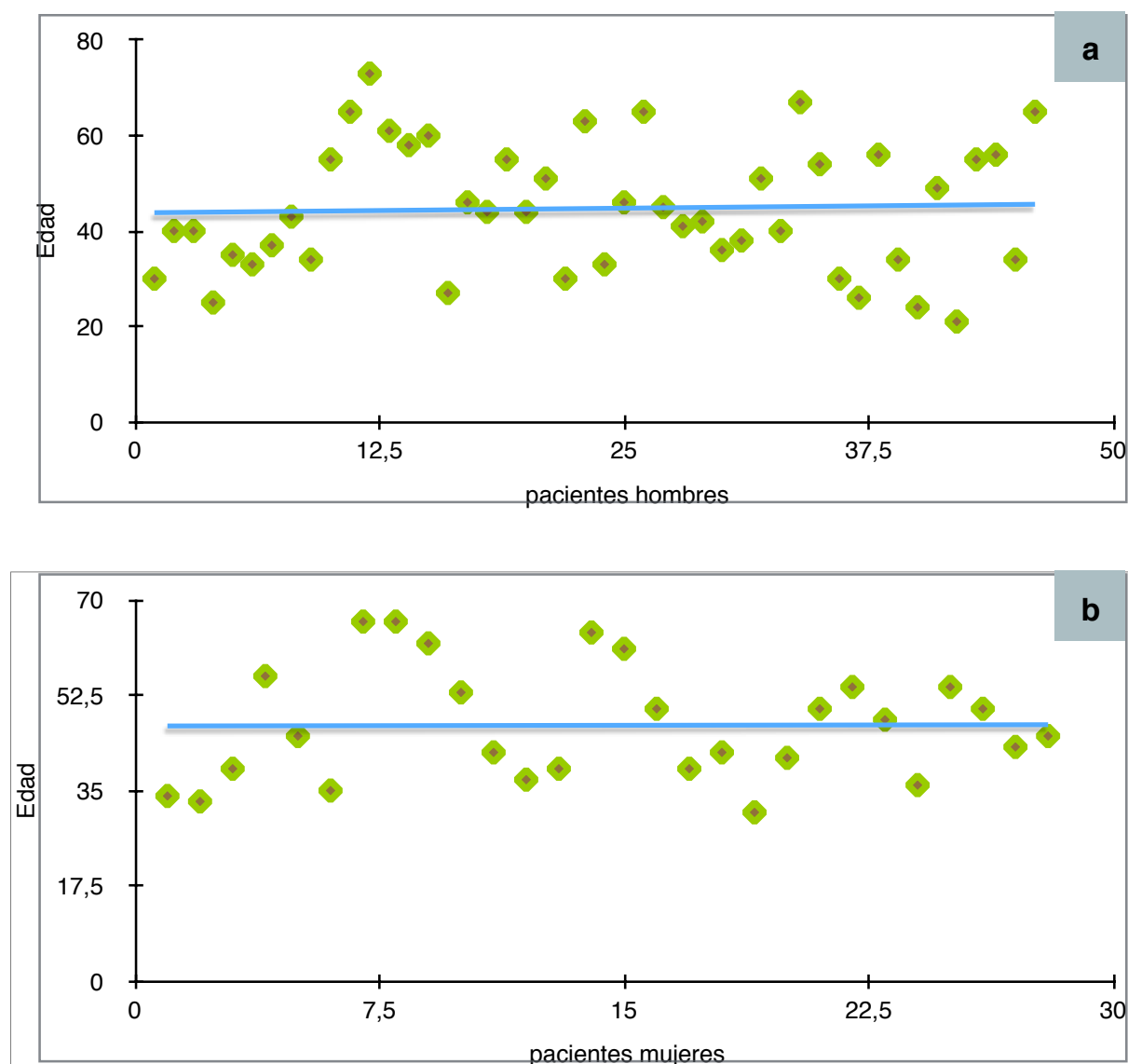
Gráfica 3. Distribución por sexo de los pacientes del estudio.

Si analizamos la edad de los pacientes del estudio según el sexo tenemos que:

En los hombres la edad media fue de 44,7 años, rango de edad de 21-73 años.

Sexo	Edad media	Rango de edad
Hombres	44,7	21-73
Mujeres	47	31-66

En las mujeres la edad media fue algo mayor que en los hombres, de 47 años, rango de edad entre 31-66 años (Gráficas 4 a,b).



Gráficas 4 a,b. (a) Distribución por edad de los pacientes hombres. **(b)** Distribución por edad de los pacientes de sexo femenino.

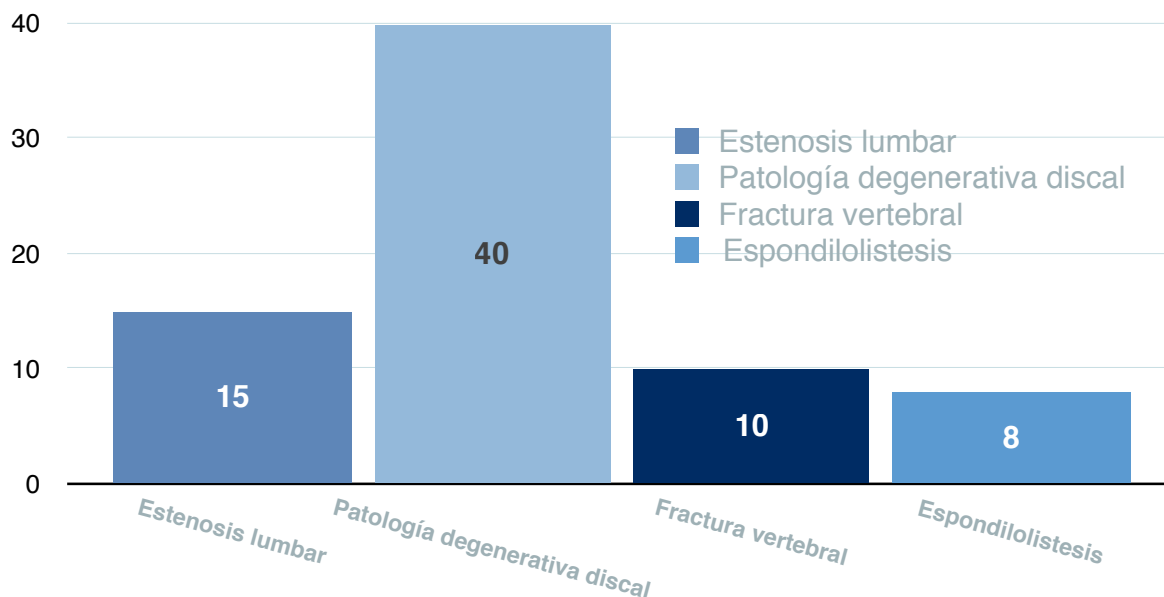
4.1.3. Diagnóstico

Todos los pacientes tenían indicación de artrodesis posterolateral lumbar.

Los distintos diagnósticos por los que se precisaba esta técnica quirúrgica fueron (Gráfica 5):

- Estenosis central lumbar en 15 pacientes (20,27%)

- Patología degenerativa discal en 40 pacientes (54%)
- Fractura vertebral en 10 pacientes (13,5%)
- Espondilolistesis 8 pacientes (10%).



Gráfica 5. Diagnósticos de patología vertebral por el que se indicó la cirugía de fusión vertebral.

Según el sexo la patología se distribuyó con el siguiente porcentaje de frecuencia :

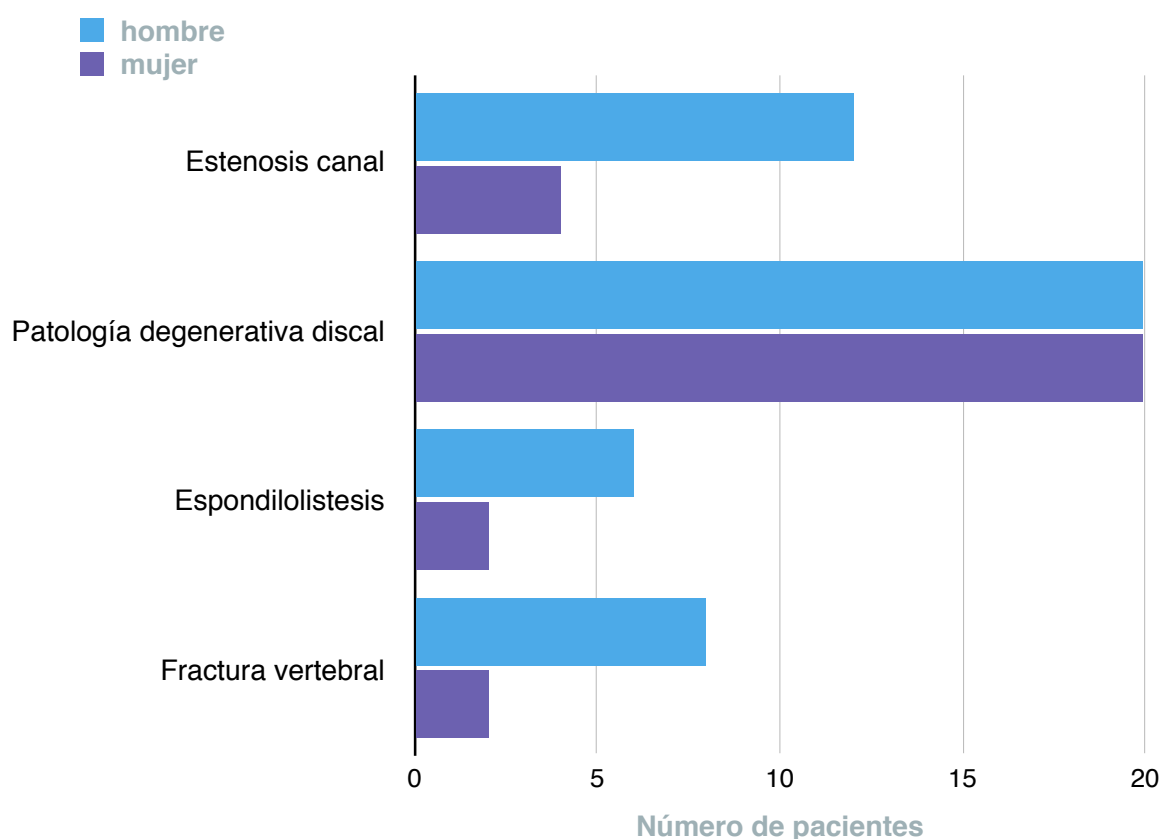
Hombres:

- Patología degenerativa discal 44%
- Estenosis de canal 26%
- Espondilolistesis 13%
- Fractura vertebral 17%

Mujeres:

- Patología degenerativa discal 72%
- Estenosis de canal 14%
- Espondilolistesis 7%

- Fractura vertebral 7%



Gráfica 6. Comparativa entre sexos de las distintas patologías.

4.1.4.Efectos adversos

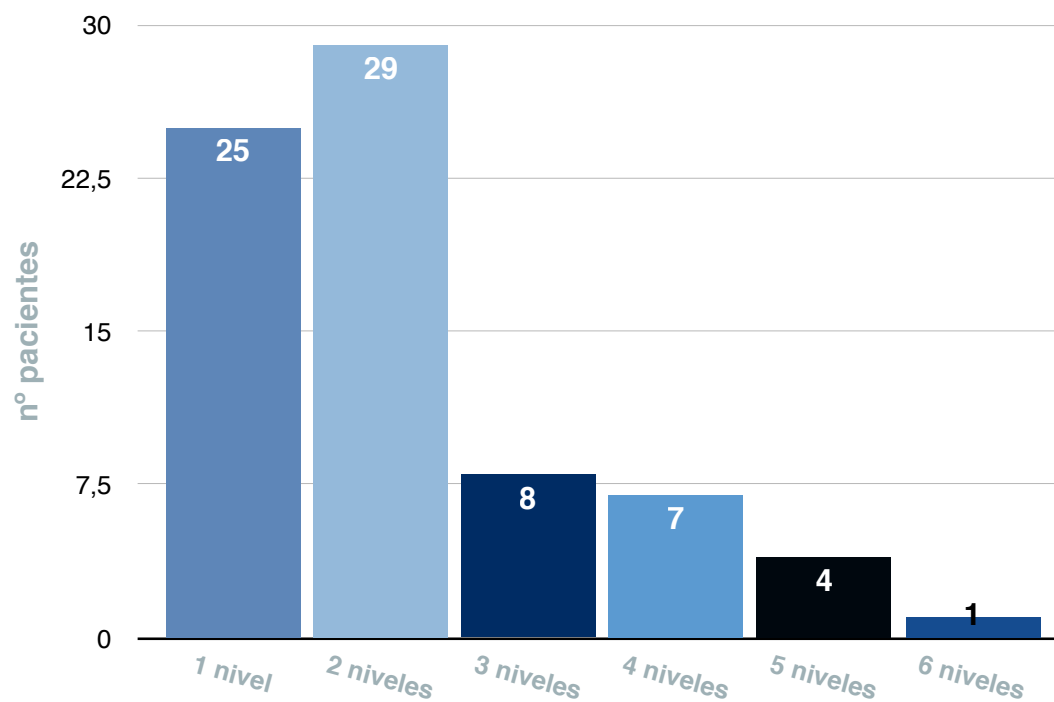
No tuvimos efectos adversos (toxicidad, formación heterotópica de hueso).

4.1.5.Niveles artrodesados

La mayoría de los pacientes fueron sometidos a una fusión de 1 ó 2 niveles vertebrales, aproximadamente a menos del tercio de pacientes se les artrodesó más de 3 niveles (Gráfica 7).

En todos los casos, el segmento L4L5 estaba incluido en la instrumentación. Así la proporción de pacientes según los niveles fusionados fue:

- 54 pacientes (73%) se instrumentaron 3 niveles
- 20 pacientes (27%) se instrumentaron más de 3 niveles



Gráfica 7. Niveles fusionados. En la mayoría de los pacientes se fusionó menos de dos segmentos vertebrales.

4.1.6. Variables tipo individual

Las variables son exactamente iguales en ambos grupos (pues el mismo individuo es caso y control), variables como:

- comorbilidad
- riesgo ASA
- hábito tabáquico
- peso

4.1.7. ODI

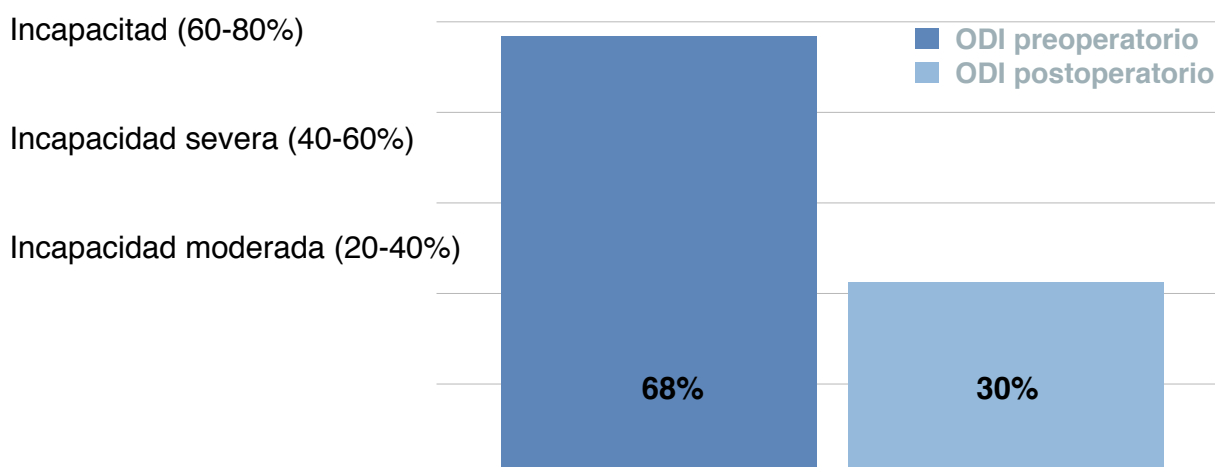
Los pacientes mejoraron en el resultado del *ODI* (Gráfica 8).

Resultado medio del test de Oswestry preoperatorio: 68% de incapacidad, es decir, los pacientes presentaban en cuanto a limitación funcional una Incapacidad.

Resultado medio del test de Oswestry postoperatorio: 30%.

Encontrando una diferencia en cuanto al porcentaje del test ODI de más del 15% que es lo que la FDA establece para considerar como favorable un resultado postoperatorio.

muy Incapacitado



Gráfica 8. Porcentaje del ODI pre y postoperatorio.

4.1.8. Complicaciones postoperatorias

De los 74 pacientes intervenidos se han detectado las siguientes complicaciones postoperatorias a lo largo de los 7 años de seguimiento:

- Patología del segmento adyacente 4 casos (5,4%) de los cuales:
 - 2 precisaron cirugía con aumento de la instrumentación.
 - 2 casos no precisaron cirugía.
- Rotura de implante 2 casos (2,7%), sin necesidad de reintervención ninguno de los casos.
- Fibrosis perineural con radiculopatía residual 2 casos (2,7%).
- Radiculopatía residual sin fibrosis 2 casos (2,7%).
- Malposición de 1 tornillo pedicular 1 caso (1,35%) que precisó reintervención por clínica radicular.

Resumen de los datos del total de variables analizadas (Tabla 3).

Edad	n	Media	Mediana	Rango
Lado derecho	74	45,29	44	21-73
Lado izquierdo	74	45,29	44	21-73
Sexo	n	Mujeres	Hombres	Total
Lado derecho	74	28 (38%)	46 (62%)	74
Lado izquierdo	74	28 (38%)	46 (62%)	74
Diagnóstico	Estenosis canal lumbar	Patología discal degenerativa	Fractura vertebral	Espondilolistesis degenerativa
Lado derecho	15 (20,27%)	40 (54%)	10 (13,5%)	8 (10%)
Lado izquierdo	15 (20,27%)	40 (54%)	10 (13,5%)	8 (10%)
Niveles fusionados	n	< 3 niveles	> 3 niveles	
Lado derecho	74	54 (73%)	20 (27%)	
Lado izquierdo	74	54 (73%)	20 (27%)	
ODI Preoperatorio	Mediana	Media	SD	Rango
Lado derecho	68	65,88	16,29	36-90
Lado izquierdo	68	65,88	16,29	36-90
ODI Postoperatorio	Mediana	Media	SD	Rango
Lado derecho	30	29,76	14,34	10-72
Lado izquierdo	30	29,76	14,34	10-72

Tabla 3. Datos de las variables de los 74 pacientes.

4.2. Análisis univariable. Resultados de los estudios de imagen

La fusión se consiguió en un 93% de los casos.

4.2.1. Continuidad del injerto

Encontramos continuidad del hueso de la barra de fusión (Grado I o II según la clasificación de Tan¹³²) en:

- grupo control en un **59%** de los casos (44 pacientes)
- grupo experimental fue del **74%** (55 pacientes)

Continuidad del hueso de fusión	No	Sí	Porcentaje de continuidad
Lado derecho	19	55	74%
Lado izquierdo	30	44	59%

Tabla 4 . Número de pacientes en el grupo control y experimental en cuanto a la continuidad y solidez de la barra ósea de fusión.

Se realizó un análisis de la continuidad:

derecha / izquierda	NO	SI
NO	18	1
SI	11	43

- 18 pacientes sin continuidad en ambos grupos.
- 1 paciente sin continuidad en el grupo experimental y con continuidad en el control.

- 11 pacientes con continuidad en el grupo experimental y sin continuidad en el grupo control.
- 43 pacientes con continuidad en ambos grupos.

Resultando diferencia con significación estadística en cuanto a la continuidad del injerto:

Mc Nemar chi-squared test=8.3333; df=1; p<0,003892

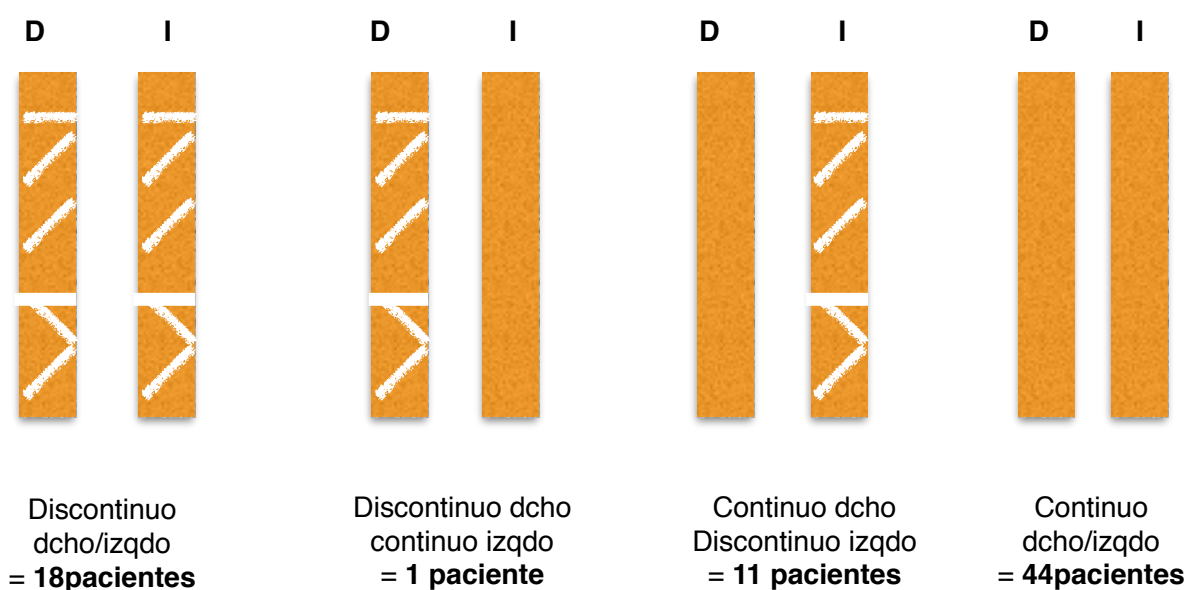
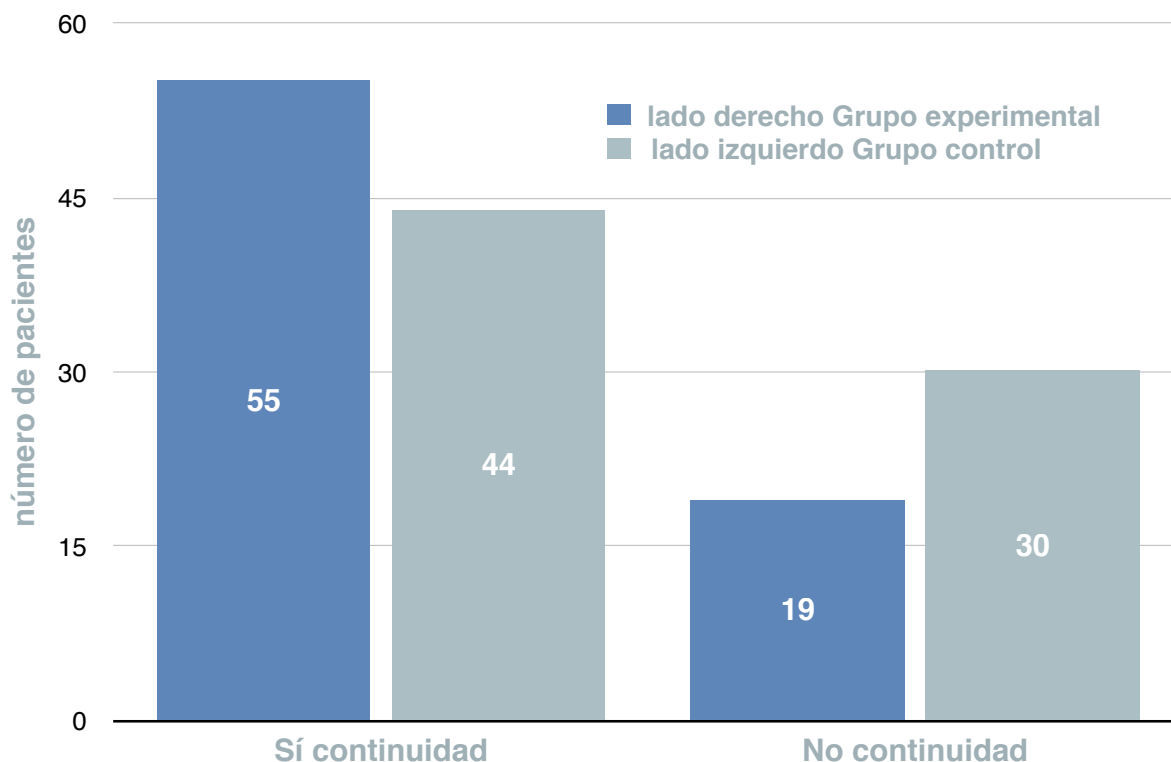


Figura 23. Representación de las diferencias en cuanto a continuidad de la barra ósea de fusión entre los dos lados de la artrodesis.

En el grupo experimental encontramos en mayor porcentaje consolidación ósea (Grado I y II), es decir, continuidad del injerto, que en el grupo control.

Se consiguió una fusión radiológicamente de buena calidad en cuanto al criterio continuidad en el 74% de los pacientes.

En base a los resultados podemos afirmar que **existen diferencias estadísticamente significativas (p=0.004) en cuanto a continuidad en base al tipo de tratamiento empleado (BMP-7) (Gráfica 9).**



Gráfica 9. Diferencias en cuanto a continuidad del hueso en la barra ósea de fusión vertebral

4.2.2. Densidad ósea

Se realizó una valoración de la densidad ósea de la masa de fusión.

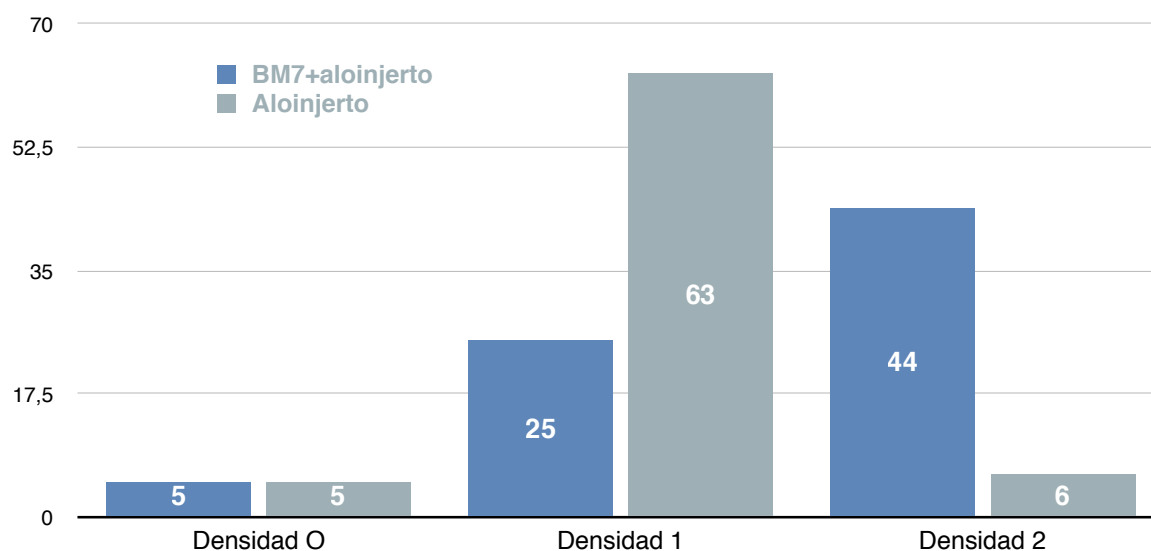
Clasificando esa densidad en tres valores:

- 0 = densidad escasa
- 1 = densidad media
- 2 = densidad alta

	BMP-7 + aloinjerto (n=74)	aloinjerto (n=74)
Densidad 0 (escasa)	5	5
Densidad 1 (media)	25	63
Densidad 2 (alta)	44	6

Comparación de la densidad de la barra ósea de fusión	Lado derecho > Lado izquierdo	Lado izquierdo > Lado derecho	No hay diferencias entre lado derecho/ izquierdo
	44	6	24

Tabla 5. Datos en cuanto a grados de densidad en los dos grupos estudiados



Gráfica 10. Representación del número de pacientes en cada grupo según el grado de densidad (0= no densidad; 1=densidad media; 2= densidad alta).

Se realizó un análisis de densidad:

derecha / izquierda	NO	MEDIA	ALTA
NO	5	0	0
MEDIA	0	19	6
ALTA	0	44	0

- 5 pacientes sin densidad en la barra ósea en cada lado.
- 19 pacientes de densidad media en los dos lados.
- 6 pacientes donde la densidad es alta en el lado control y media en el experimental.
- 44 pacientes tienen densidad alta en el lado experimental y media en el control.

Se ha calculado el test de Stuart-Maxwell para la independencia de totales por fila o por columnas, lo que implica diferencias en las frecuencias observadas por tipo de tratamiento en el estudio apareado. Existiendo **diferencia entre ambos grupos en superioridad de densidad del injerto.**

Asymptotic Marginal-Homogeneity Test :

chi-squared = 28.88, df = 1, p-value < 0.001

Por tanto existen diferencias en las frecuencias marginales de dichos grupos: Valorando el criterio radiológico de densidad del injerto, encontramos que **los injertos de mayor densidad pertenecen al grupo experimental con significación estadística, relacionándola con la aplicación del tratamiento (BMP-7) en dicho grupo.**

- Se realiza un subanálisis comparando dos a dos los subgrupos de tipo de densidad.

1º. Comparando sin densidad-con densidad por subgrupo de tratamientos se tienen:

	BMP-7 + aloinjerto (n=74)	aloinjerto (n=74)
Densidad 0	5	5
Densidad 1,2	69	69

Tabla 6. Número de pacientes no densidad- densidad media alta.

derecha / izquierda	sin densidad	con densidad
SIN DENSIDAD	13	20
CON DENSIDAD	30	11

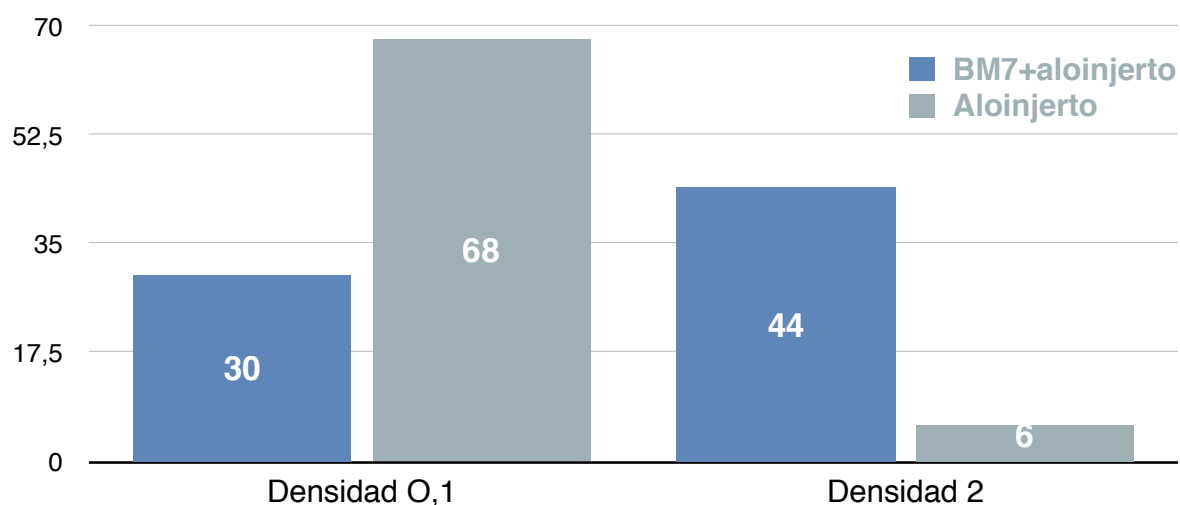
Para los contrastes se ha realizado un contraste de McNemar.

McNemar's Chi-squared = 1.62 , df = 1 , p-value = 0.2031

No existen diferencias significativas a un nivel de significación del 5%.

2ª. Comparando **sin densidad/densidad media - con densidad alta** por grupo de tratamiento obtenemos los siguientes resultados:

	BMP-7 + aloinjerto (n=74)	aloinjerto (n=74)
Densidad 0,1	30	68
Densidad 2	44	6



Gráfica 11. Número de pacientes de densidad escasa-media y alta entre los dos grupos.

Se realiza análisis de densidad:

derecha / izquierda	no o densidad media	densidad alta
no o densidad media	24	6
densidad alta	44	0

Existen diferencias en las frecuencias marginales de dichos grupos:

- 24 pacientes tienen densidad escasa o media en ambos lados.
- 6 pacientes tienen densidad escasa o media en el lado experimental y alta en el control.
- 0 pacientes tienen densidad alta en ambos lados
- 44 pacientes tienen densidad alta en el lado experimental y escasa-media en el control.

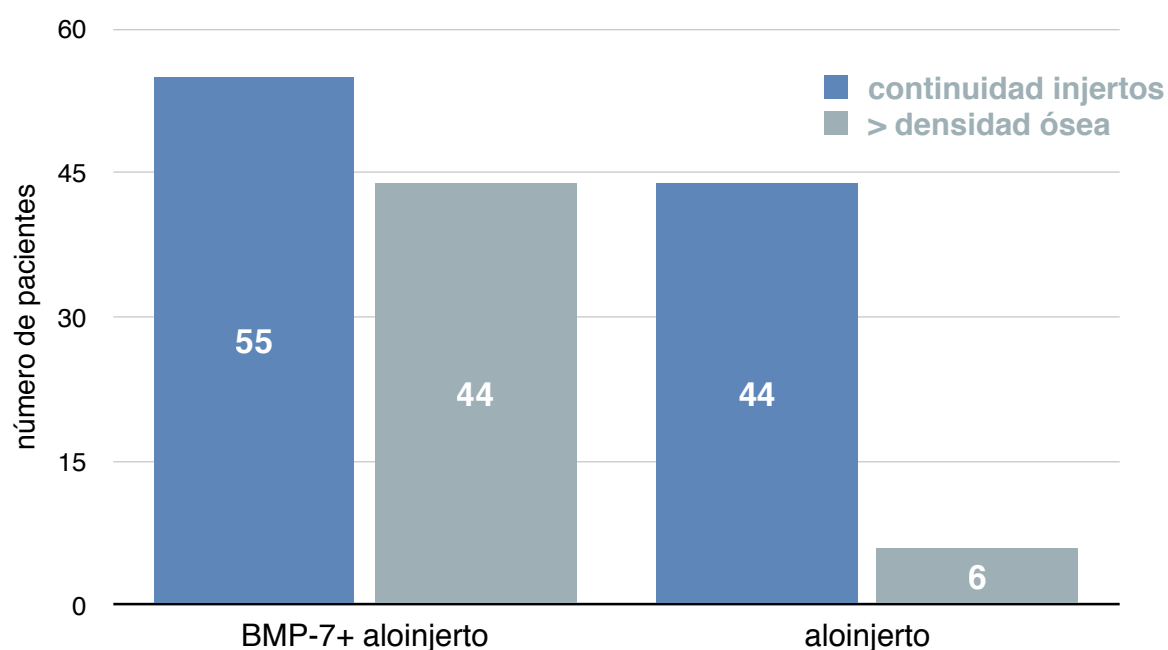
Realizamos test de Mc Nemar con corrección por continuidad:

McNemar's chi-squared = 27.38 , df = 1 , p-value < 0.001

Por tanto **existen diferencias en cuanto al grado de densidad alto** comparando el lado experimental con respecto al lado control.

Comparando los grados de densidad ósea entre los dos lados encontramos que existen diferencias en cuanto al grado de densidad alta en el lado al que se le aplicó el tratamiento (BMP-7) 60%, con respecto al otro lado (sólo aloinjerto) 8% (Tabla 5).

Los resultados radiológicos confirman la hipótesis de trabajo en cuanto a la efectividad de la combinación de aloinjerto con BMP-7 que es superior a la del aloinjerto aislado. Es responsable esta combinación de una fusión radiológica mejor, en cuanto a parámetros de continuidad y densidad ósea (Gráfica 12).



Gráfica 12. Comparación de resultados en cuanto a continuidad y densidad del injerto es superior en el grupo experimental.

Dicha fusión radiológica es la medida más apropiada para valorar la eficacia de un factor osteoinductor ya que su mayor función es la formación de hueso. Así valoramos la formación de hueso-fusión en las radiografías y en el Tc (Figuras 24,25).



Figura 24. Radiografía simple anteroposterior de columna lumbar. Observamos las barras óseas de fusión lumbar posterolateral.



Figuras 25. Imagen de radiografía simple en proyección anteroposterior, en la que se aprecia una diferencia entre un lado y otro de la columna en cuanto a la cantidad de barra ósea de fusión, siendo superior en el lado derecho y apenas apreciable en el lado izquierdo.

En las imágenes obtenidas del TC es donde valoramos la densidad y la continuidad de los injertos y la diferencia que pueda existir entre los dos grupos. Es necesario evaluar la fusión analizando siempre las tres proyecciones axial, sagital y coronal (Figura 26-28).

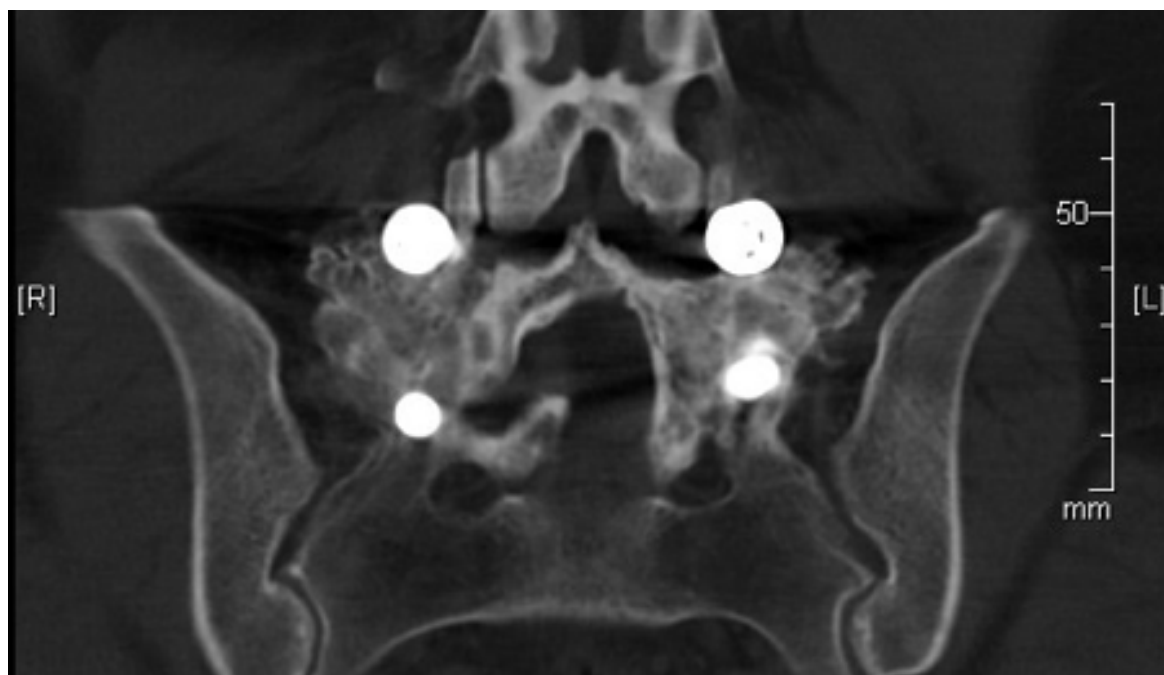


Figura 26. Proyección coronal de Tc. Se valora la continuidad y la densidad del hueso.

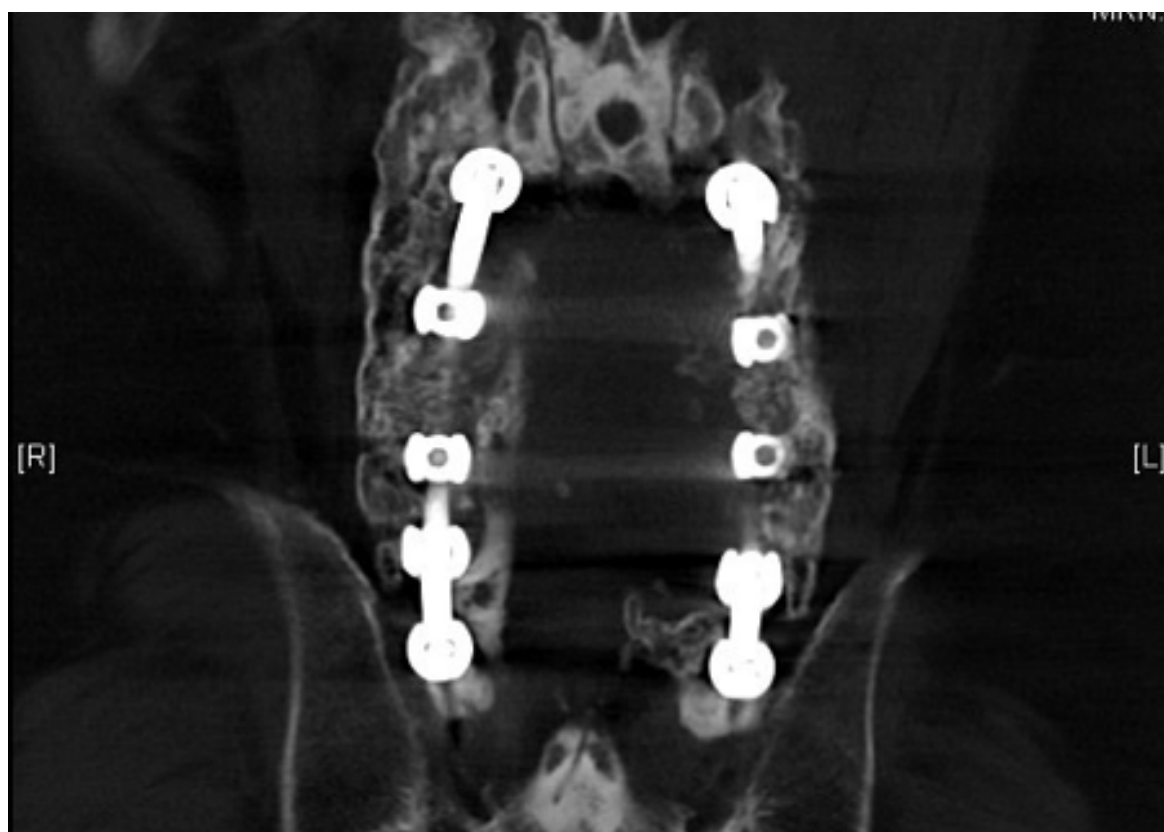
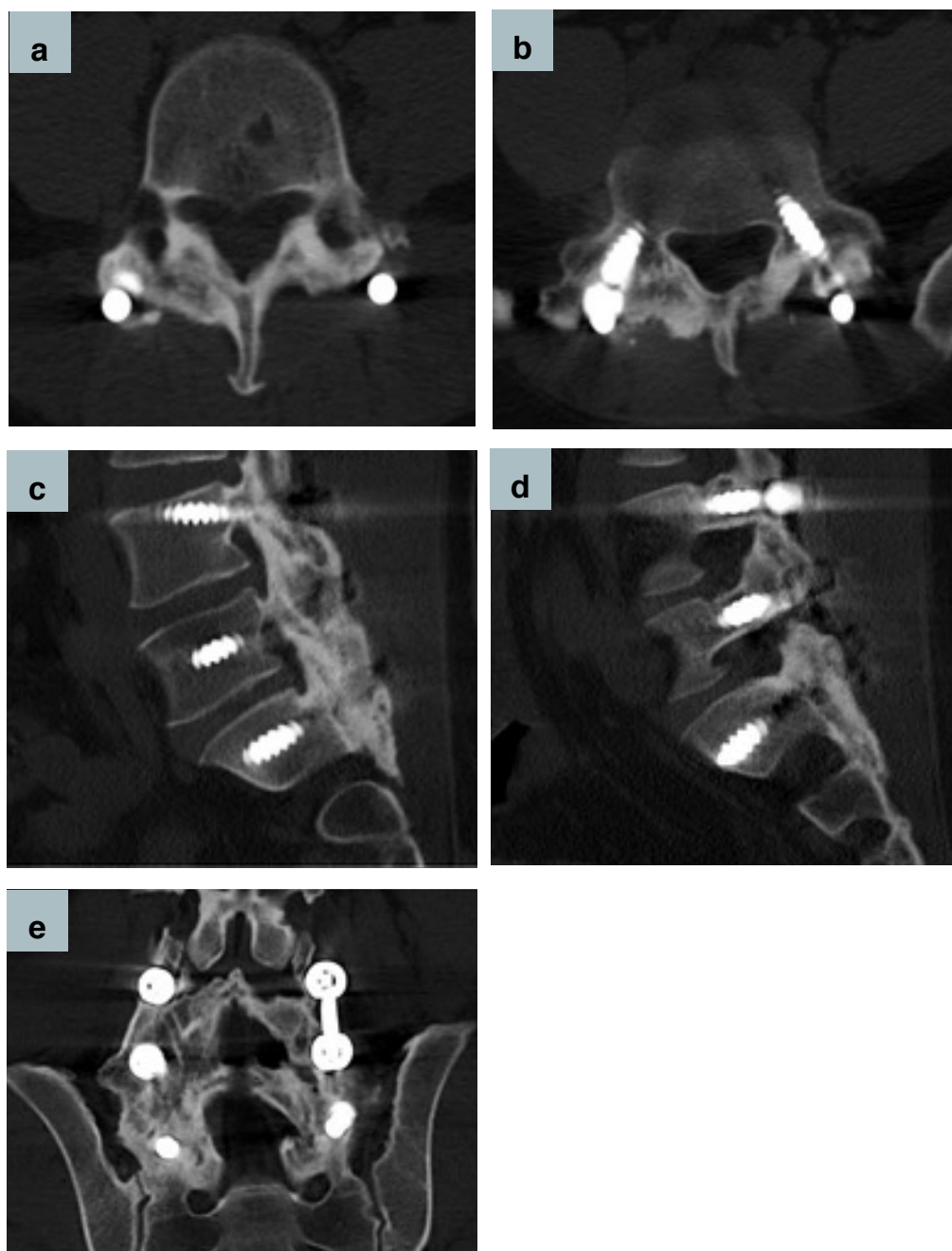
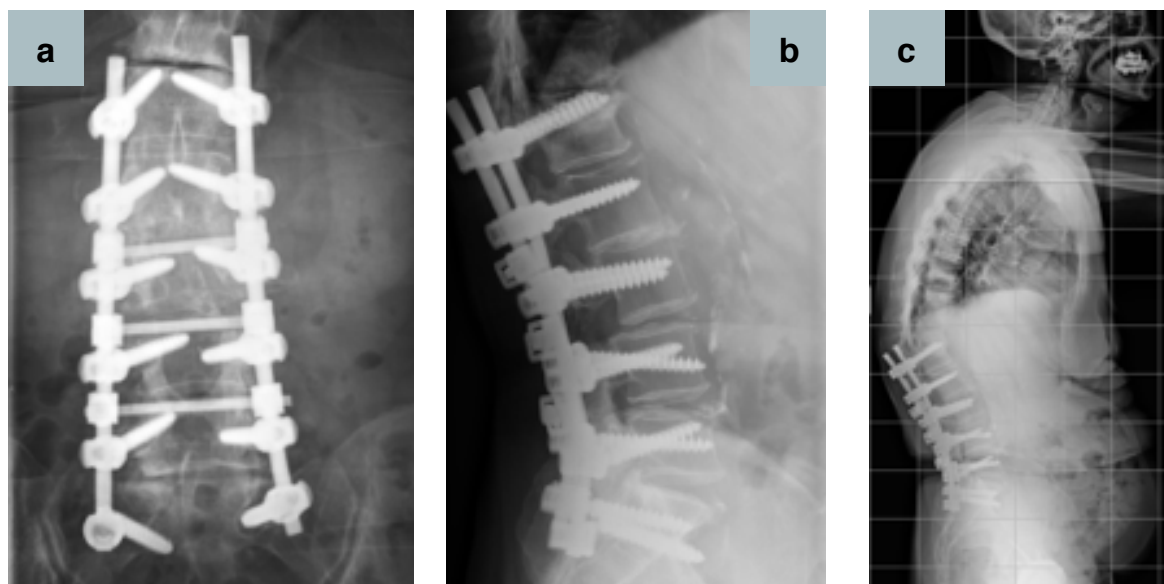


Figura 27. Proyección coronal de Tc, encontramos diferencias en la barra de fusión entre ambos lados.



Figuras 28 a-e. Imágenes de Tc de un mismo paciente en distintas proyecciones axial, sagital y coronal para realizar la valoración de la fusión en cuanto a continuidad y densidad de los injertos, se comparan ambos lados (grupo control y grupo experimental) **(a,b)** Imágenes en proyección axial en las que se observa la diferencia de la cantidad y densidad del injerto en un lado con respecto al otro. **(c)** Proyección sagital en la que observamos una barra ósea de fusión continua y con injerto. **(d)** Imagen de proyección sagital del otro lado de la fusión en la que hay diferencias en cuanto a la continuidad y calidad del injerto. **(e)** Proyección coronal en la que también es evidente la diferencia en cuanto al injerto de un lado con el otro.

Los fracasos de los implantes también los valoramos en los estudios radiológicos, la movilización y rotura de los mismos y los signos de no integración o de lisis en los cuerpos vertebrales, indicativos todos de un fallo de fusión vertebral (Figuras 29 a,c).



Figuras 29 a-c. Radiografías de columna lumbar de paciente anciana sometida a una fusión vertebral, en la que no se consiguió fusión vertebral. **(a)** Proyección anteroposterior en la que observamos la rotura del tornillo sacro derecho y osteolisis del izquierdo de S1. **(b)** Proyección lateral en la que se observamos la movilización de los implantes en L1. **(c)** Fallo de la instrumentación con pérdida del equilibrio sagital.

4.3. Análisis multivariable

Regresión logística

Plan estadístico:

Se realizó análisis descriptivo con medidas de tendencia central, posición y dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias para las cualitativas.

Se evaluó la distribución de variables independientes cualitativas (niveles fusionados, fumador) respecto a variables resultado (mejora densidad y continuidad) mediante el test de la Ji-Cuadrado (o test de Fisher en caso de frecuencias esperadas inferiores a 5). Igual, test se empleó para evaluar en grupo específico de mujeres mayores de 50 años (perimenopausia).

Finalmente, se realizó análisis de regresión logística multivariante tomando como variables resultados tanto la mejora de densidad como la mejora de continuidad, incluyendo en modelo por pasos hacia adelante las variables de edad, sexo, fumador, mujeres en edad postmenopáusicas y número de niveles artrodesados, describiendo la Odds Ratio (OR) con respectivo IC95%.

En los diferentes análisis se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

En el análisis multivariable **mejoría por densidad**:

	crude OR (95%CI)	adj.OR (95%CI)	P (Wald's test)	P (LR-test)
edad (cont.var.)	1.05 (1,1.09)	1.04 (1,1.09)	0.059	0.051
sexo: mujer vs hombre	1.31 (0.49,3.47)	1.25 (0.45,3.46)	0.67	0.669
Nivel. Instr: Larga vs Corta	1.73 (0.57,5.24)	1.18 (0.35,4.05)	0.788	0.788

Encontramos que tan sólo la **edad se asociaba con una mayor densidad de la barra de fusión en el grupo experimental.**

Odds ratio.1,05	Intervalo de confianza 95%-1,1.09	P (Wald`s test) 0.059	P (LR-test) 0.051)
-----------------	--------------------------------------	--------------------------	--------------------

- Al aumentar un año la **edad** del paciente aumenta en un 5% las diferencias en cuanto a la densidad del hueso de la barra de fusión en el grupo experimental.

Así pues cuanto mayor edad tiene el paciente más efectiva es la BMP-7.

- Respecto a la variable resultado mejora de densidad, aún no obteniéndose diferencias significativas ($p=0,236$), se halló una presencia de mejora de un 16,2% superior en grupo de **fumadores**. Dato que podría hacernos pensar en el efecto similar en los fumadores al que tiene la BMP-7 en los pacientes de mayor edad:

		densidad_ mejora		TOTAL	
		NO	SI		
NO FUMADOR	SI	recuento	12	recuento	12
		% de fumador	32,4%	% de fumador	32,4%
	NO	recuento	18	recuento	18
		% de fumador	48,6%	% de fumador	48,6%
TOTAL	Recuento	30	44	58	72
	% de fumador	40,5%	59,5%	78%	97%

	valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi- cuadrado de Pearson	2,018 (b)	1	0,155		
Corrección por continuidad (a)	1,402	1	0,236		
Razón de verosimilitudes	2,029	1	0,154		
Estadístico exacto de Fisher				0,236	0,118
Asociación lineal por lineal	1,991	1	0,158		
N de casos válidos	74				

En los pacientes fumadores se encontró en el lado experimental un 67% de fusión con densidad alta, frente al 0% en el lado control.

- En el análisis del segmentado en función de la **edad de la mujer superior a 50 años** (mujeres <50 años vs >50), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de variables resultado de mejora de densidad. Aunque en las mujeres menopausicas encontramos en el lado experimental una fusión de densidad alta en un 77,8% frente al 0% en el lado control.

- Análisis multivariable **mejoría por continuidad:**

	crude OR(95%CI)	adj. OR(95%CI)	P(Wald's test)	P(LR-test)
edad (cont.var.)	1 (0.95,1.06)	1.02 (0.95,1.09)	0.565	0.564
sexo: mujer vs hombre	1.43 (0.35,5.84)	1.22 (0.29,5.17)	0.784	0.785
Nivel. Instr: Larga vs Corta	0.32 (0.04,2.74)	0.26 (0.03,2.67)	0.259	0.208

- Se observa que la **edad** no es un factor influyente a la ventaja de mejoría del lado experimental. ($P=0.564 > 0.05$).
- En la evaluación de la asociación entre ser fumador y la mejora de continuidad, no se hallaron diferencias significativas en la distribución de los grupos ($p=1,000$), siendo un 2,7% superior la presencia de mejora de continuidad entre el grupo de fumadores respecto a no fumadores, aunque sin significación estadística.

		continuidad _mejora	TOTAL		
		NO	SI		
NO FUMADOR	SI	recuento	32	5	37
		% de fumador	86,5%	13,5%	100%
	NO	recuento	33	4	37
		% de fumador	89,2%	10,8%	100%
TOTAL	Recuento	65	9	74	
	% de fumador	87,8%	12,2%	100%	

	valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi- cuadrado de Pearson	0,126 (b)	1	0,722		
Corrección por continuidad (a)	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	0,127	1	0,722		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	0,500
Asociación lineal por lineal	0,125	1	0,724		
N de casos válidos	74				

- Se observa un OR ajustado asociado al número de **niveles de Instrumentación** que disminuye la ventaja de mejoría del lado experimental. En una cuarta parte para niveles de instrumentaciones largas frente a niveles de instrumentaciones cortas (OR=0.26) aunque tampoco sea un valor muy fiable debido a la ausencia de significación. Para la variable niveles de artrodesis, se halló una relación lineal negativa no significativa ($p=0,277$) respecto a la variable resultado de mejora de continuidad, dado que para el nivel 1 la presencia de mejora fue del 16%, para el nivel 2 del 13,8% y para los niveles 3 o superiores, fue del 5%.

		continuidad _mejora	TOTAL		
		NO	SI		
Noniveles art.	1	recuento	21	4	25
		% de niveles art.	84,0%	16,0%	100,0%
	2	recuento	25	4	29
		% de niveles art.	86,2%	13,8%	100,0%
	3 o más	recuento	19	1	20
		% de niveles art.	95,0%	5,0%	100,0%
TOTAL	Recuento	65	9	74	
	% de niveles art.	87,8%	12,2%	100,0%	

	VALOR	GL	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,377(a)	2	0,502
Corrección de continuidad			
Razón de verosimilitudes	1,588	2	0,452
Asociación lineal por lineal	1,183	1	0,277
N de casos válidos	74		

- En el análisis del segmentado en función de la **edad de las mujeres si > 50 años** (mujeres<50 años vs >50), no se hallaron diferencias en la distribución de variables resultado de mejora de continuidad no se han encontrado diferencias significativas.



5. Discusión

La artrodesis posterolateral lumbar instrumentada es el procedimiento que más se utiliza para el tratamiento quirúrgico de las afecciones dolorosas e incapacitantes del raquis, si bien aún existen controversias en la literatura médica al respecto^{136,137}. En el meta-análisis realizado por Ye y colaboradores¹³⁸ se analizó si la fusión con o sin instrumentación influía en los resultados de la artrodesis. Para ello consultaron las bases de datos de Medline, Cochrane, EMBASE, Google Scholar y realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorizados que estudiaban pacientes con dolor lumbar distal crónico grave, consecuencia de la inestabilidad lumbar y/o lumbosacra causada por una espondilolistesis ístmica o una espondilolistesis degenerativa. Estos autores analizaron los resultados cuantitativos en cuanto a mejora del dolor de espalda y recuperación funcional. Así pues no hubieron cambios significativos del dolor para los pacientes con instrumentación en comparación con los no instrumentados. Tampoco hubieron diferencias significativas en cuanto a recuperación funcional. Sí fue significativamente mayor la tasa de fusión en pacientes con instrumentación. Este metanálisis concluyó que la inclusión de instrumentación en la cirugía de fusión vertebral no proporcionaba ningún beneficio según la evaluación de los resultados en cuanto a dolor y recuperación funcional, pero sí en la tasa de fusión en pacientes con espondilolistesis lumbar.

Se asume el estándar actual universalmente aceptado de utilizar un sistema de fijación rígido pedicular, como llevamos a cabo en todos nuestros pacientes.

La técnica convencional consiste en la fijación con tornillos transpediculares conectados mediante barras a cada lado de la columna, además del aporte de una sustancia osteogénica (injerto óseo de cresta ilíaca u otro sustituto) entre las superficies decorticadas de las láminas, las carillas articulares y las apófisis transversas, con el objetivo de promover la osteogénesis¹³⁹.

Este proyecto, por tanto, se centra **no en el problema mecánico de la fusión raquídea sino en el biológico**, donde existe la necesidad de **encontrar alternativas al autoinjerto** con las mismas o similares cualidades que este en cuanto a sus propiedades en osteogénesis.

5.1. Alternativas al autoinjerto

El aporte de autoinjerto de cresta iliaca está considerado el procedimiento estándar para la fusión, pero su disponibilidad es limitada y además su extracción no está libre de riesgos y posibles efectos no deseados. Más del 25% de los pacientes han presentado morbilidad asociada con la extracción del injerto autólogo de cresta iliaca¹⁴⁰. Sasso y colaboradores¹⁴¹ han estudiado la incidencia del dolor agudo y persistente, así como la valoración por el paciente del aspecto local tras la toma de injerto, encontrando una incidencia alta de dolor que persiste en el periodo postoperatorio con complicaciones que llegan hasta el 2,8-39% de los pacientes. El dolor persistente, al menos durante los dos años siguientes, puede llegar al 15-39%. Se utilizó el brazo control de cuatro ensayos clínicos prospectivos aleatorizados evaluando la BMP-2 frente a autoinjerto. Los resultados mostraron que el 31% de los pacientes tenían dolor persistente a los 24 meses y que ese dolor persistente en el lugar de la toma es un gran problema.

Se han probado otros materiales y sustancias para promover la osteogénesis en la artrodesis posterolateral del raquis que eviten las complicaciones en la zona donante, como autoinjerto extraído de la descompresión. Así Ka-Song y cols.¹⁴² han evaluado el resultado final de una fusión posterolateral intersomática en 136 pacientes con espondilolistesis lumbar a los que se les practicó descompresión y laminectomía con foraminectomía, utilizando como injerto óseo el extraído de la descompresión. Obtuvieron buenos resultados con esta opción, resultados algo diferentes a los que publicaron Sengupta y cols⁵⁴ pues en su trabajo la tasa de fusión era mayor en el grupo autoinjerto, similar cuando la fusión era de un sólo nivel pero menor en fusiones multinivel.

El hueso procedente de la descompresión tiene la limitación en cuanto a la cantidad disponible, como el autoinjerto, así como no siempre se realiza el gesto de descompresión en todas las fusiones espinales (como ocurre en las fracturas).

El **aloinjerto** es una alternativa al autoinjerto usada comúnmente. Está disponible en cantidades ilimitadas y diversas formas que se pueden adaptar al defecto encontrado en la cirugía, evitando así la morbilidad del sitio donante.

Ehler y cols⁷⁹ estudiaron los problemas del uso de aloinjerto en las artrodesis posterolaterales de la columna lumbar. Encontraron ventajas en el aloinjerto que se centraban en la posibilidad de contar con una cantidad ilimitada y con una probabilidad de contagio muy reducida gracias a las técnicas de laboratorio actuales (como también lo han demostrado otros estudios¹⁴³ en los que no encuentran asociación entre el uso de autoinjerto y la infección).

Hay dos importantes estudios que se refieren a todas las aplicaciones de la utilización de aloinjerto en la cirugía de columna vertebral. El primero es un estudio de evaluación de la tasa de infecciones bacterianas postoperatorias después del uso de aloinjerto. Mikhael y colaboradores¹⁴⁴ realizaron una revisión retrospectiva de 1.435 pacientes que se sometieron a procedimientos de fusión de la columna vertebral con aloinjerto irradiado (144), aloinjerto no irradiado (441), y autoinjerto (850), con un mínimo de 1 año de seguimiento. Encontraron tasas de infecciones de 1,7, 3,2 y 4,3%, respectivamente, sin diferencias significativas ($p = 0,51$). Por lo tanto, concluyeron que no hay aumento del riesgo de infecciones postoperatorias relacionadas directamente con el uso de aloinjerto. El segundo estudio es el realizado por Buck y colaboradores¹⁴⁵ para evaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad viral con el uso de aloinjerto óseo. Este estudio determina que la probabilidad de recibir un implante de aloinjerto de un donante VIH positivo es 1 en 1.67 millones. Esto es menos que el riesgo de muerte por accidente aéreo (1 en 500 000), o el riesgo de muerte por conducción (1 en 7.000).

Gibson¹⁴⁶ realizó un estudio prospectivo aleatorizado comparando aloinjerto con autoinjerto de cresta en 69 pacientes sometidos a fusiones lumbares instrumentadas posterolaterales. Al año de seguimiento, 5 de 30 del grupo autoinjerto se quejaban de dolor en el sitio donante. Cuando se excluyeron estos pacientes con dolor, las puntuaciones de Roland-Morris fueron equivalentes en los

grupos de aloinjerto y autoinjerto. A más de 6 años de seguimiento, el resultado clínico fue significativamente mejor en el grupo aloinjerto.

Nakazawa y cols¹⁴⁷ revisaron las diferencias entre dos grupos de pacientes intervenidos de escoliosis con una Distrofia Muscular de Duchene (DMD), a unos se les administró autoinjerto y al otro grupo aloinjerto, para la fusión espinal. En el seguimiento postoperatorio encontraron persistencia del dolor en el lugar de donación en el grupo autoinjerto de cresta que fue lo suficientemente grave como para interferir con la actividad diaria y causó dificultades para sentarse en silla de ruedas (en los pacientes que por su distrofia muscular no podían caminar previo a la cirugía de deformidad de raquis), aunque la incidencia de dolor disminuyó con el tiempo. Tras los resultados de este estudio, los autores no recomiendan el uso de autoinjerto de cresta para la fusión espinal posterior en pacientes con DMD no deambulantes.

Otro estudio realizado en pacientes pediátricos con escoliosis congénita determinó la seguridad y eficacia del uso de aloinjerto como sustituto de injerto óseo de cresta ilíaca en el tratamiento de deformidades de la columna. Se realizó una revisión retrospectiva de 107 pacientes pediátricos sometidos a instrumentación y artrodesis mediante injerto, entre 1995 y 2002. La tasa de pseudoartrosis en esta serie fue de 2,8%, y la tasa de infección de 0,9%. Los autores concluyeron que el aloinjerto corticoesponjoso es una alternativa segura y eficaz al injerto de cresta ilíaca en esta población de pacientes¹⁴⁸. En la bibliografía hay publicados más trabajos que tienen resultados exitosos con el uso del aloinjerto en la población con escoliosis de origen tanto congénito como neuromuscular, disminuyendo así la comorbilidad de la obtención de autoinjerto, reduciendo el tiempo quirúrgico (tan importante en este tipo de cirugía compleja) y aportando cantidad suficiente para una fusión multinivel^{149,150}.

Fischer y colaboradores¹⁵¹, realizaron una revisión sistemática de la literatura médica (1937-2012) sobre los estudios publicados acerca de las alternativas al injerto para la fusión vertebral, evaluándolos según su nivel de evidencia. Así publicaron unas recomendaciones para el uso de cada una de las alternativas al

autoinjerto. Los grados de recomendaciones para el uso de aloinjerto en los distintos abordajes de la columna eran: fusión cervical anterior grado 1, fusión lumbar posterolateral grado 1B, fusión lumbar intersomática anterior grado 1B y fusión espinal intersomática posterior grado 1A. Estos autores concluyen en que el aloinjerto, debido a que tiene una tasa baja de transmisión de la enfermedad viral y que no está asociado con aumento de las infecciones del sitio quirúrgico, no parece plantear un riesgo significativo para el receptor del injerto y se recomienda su uso en fusiones cervicales y lumbares. Y también que su uso es necesario en los casos de escoliosis idiopática del adolescente, cuando existe escaso volumen de hueso local disponible para la fusión.

El aloinjerto tiene como inconvenientes su pobre capacidad osteoinductora y nula osteogénica, incorporación más lenta y en menor cuantía a la que poseen los autoinjertos además de su poder inmunogénico^{93,151}. Para compensar estos inconvenientes es por lo que se recomienda su uso combinado con otras sustancias que posean las propiedades esenciales para la formación de hueso (osteoinducción, osteoconducción, osteogénesis). Muchos materiales tienen propiedades osteoconductoras pero sólo pocos biomateriales tienen propiedades osteoinductoras, que son importantes para la osteogénesis y la osteointegración. La BMP-7 es un inductor potente de la osteogénesis y de las actividades angiogénicas durante la reparación ósea^{94,95-101,151}.

En nuestro trabajo decidimos complementar al aloinjerto con el uso de **las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP)**, respaldado por lo encontrado en la bibliografía a favor de su uso en la fusión vertebral^{115,116}.

Estudios clínicos que involucran pacientes tratados con BMP-2 y BMP-7 han demostrado que estas sustancias poseen capacidades osteoinductivas notables. La incorporación de estos factores en un andamio osteoconductor, como es el aloinjerto, es una opción muy valiosa¹⁵¹.

Donati y colaboradores¹⁵³ realizaron estudios en ovejas sobre el efecto estimulador de la BMP-7 al añadirla al aloinjerto. Sus resultados indican que la

BMP-7 añadida al aloinjerto induce la remodelación temprana de este a través de la estimulación de la neoangiogénesis y la actividad osteoclástica, sin que esto repercuta de forma negativa en la resistencia mecánica y en el resultado clínico. Otro trabajo llevado a cabo en animales, en concreto en un modelo canino¹⁵⁴, determina los efectos de la BMP-7 en la incorporación del aloinjerto. El aloinjerto fue tratado con un implante hecho con BMP-7 y colágeno tipo I o con colágeno tipo I sólo. El análisis radiológico mostró un aumento del volumen del callo parostal en ambos grupos, comparados con un grupo control en las semanas 4, 6, 8 y 10. El test mecánico a las 12 semanas reveló un aumento del par de torsión máximo y de la rigidez en los grupos tratados con BMP-7 comparados con el grupo control. Estos resultados indican un beneficio del empleo de un implante con BMP-7 en la integración de los aloinjertos.

Fukuroku y colaboradores¹⁵⁵ también demostraron mejor formación de hueso cuando los pacientes se trataban con BMP-7 más aloinjerto comparado con autoinjerto más aloinjerto. Según los métodos de revisión de la Cochrane, se analizaron todos los ensayos aleatorizados publicados hasta 2013, un total de 1852 pacientes, con el fin de comparar la efectividad y seguridad de la BMP7 para la fusión vertebral lumbar¹⁵⁶. En el grupo de BMP la fusión aumentó significativamente (RR: 1.13; 95% CI 1.05-1.23, $p = 0.001$), mientras que no había diferencias estadísticamente significativas en relación con los resultados clínicos (RR: 1.04; 95% CI 0.95-1.13, $p = 0.38$) ni con las complicaciones (RR: 0.96; 95% CI 0.85-1.09, $p = 0.54$). Hubo una disminución significativa de la tasa de reintervenciones en el grupo BMP (RR: 0.57; 95% CI 0.42-0.77, $p = 0.0002$).

Estudios recientes en indicaciones de uso compasivo («off-label») de las BMP han mostrado que el 92,8% de 340.251 casos de utilización de BMP en cirugía raquídea muestran una tremenda dispersión en cuanto a las variables a analizar: las vías de acceso quirúrgicas diferentes, la utilización indistintamente en casos de cirugía primaria o de revisión, la localización en columna cervical, torácica o lumbar, la utilización de cajas, y las diferentes BMP (2 ó 7), haciendo que las conclusiones sean difíciles de alcanzar¹⁵⁷. Es por esto que para nuestro proyecto dimos prioridad al diseño estratificado, con el fin de eliminar esa tremenda dispersión en cuanto a

variables a analizar e influyentes en los resultados sobre el éxito de la fusión vertebral.

5.2. Diseño de nuestro estudio

En el tipo de estudio que hemos realizado, donde el mismo paciente es a la vez experimental y control **no pueden haber diferencias** en cuanto a cualquier variable asociada con el paciente. Por ello sólo pueden detectarse **diferencias en cuanto a los resultados del tratamiento**.

Siendo cada paciente caso y control y usando la misma técnica quirúrgica, por el mismo cirujano, **las variables individuales que podrían influir en los resultados están controladas**. Este es el **primer estudio realizado comparando aloinjerto más BMP-7 con aloinjerto en fusión vertebral instrumentada posterolateral en humanos**, donde el grupo control y el experimental es el mismo paciente.

El estudio es de tipo experimental ya que se realiza una intervención con respecto al grupo control (se introduce BMP-7). Se ha elegido este modelo porque en un estudio observacional de casos y controles se tomarían los pacientes que han tenido consolidación frente a los que no la han tenido y se analizarían los que, retrospectivamente, se les ha administrado la BMP-7.

Los estudios de casos y controles no permitirían controlar las variables, ni tampoco el tamaño muestral. La BMP-7 se hubiera colocado en ambos lados (derecho e izquierdo), con lo cual la dosis en cada lado hubiera sido muy pequeña. De este modo no se podrían controlar las variables (variabilidad individual), así como, probablemente, habría que excluir un grupo de pacientes para evitar diversos sesgos.

En un estudio de cohortes se seguirían a los pacientes que han recibido la BMP-7. El grupo control no controlaría la variabilidad individual. Una cohorte

histórica es simplemente un recurso administrativo retrospectivo de un grupo de pacientes que han podido seguirse como casos y se realiza lo mismo con un grupo control. Consiste en ver aquellos que tuvieron consolidación y no consolidación y clasificarlos de este modo, viendo sus antecedentes: recibieron o no BMP-7. Este tipo de estudio no permite controlar las variables de forma prospectiva.

De este modo se consideró que con este diseño se podría cumplir con el objetivo: encontrar un método efectivo de aporte biológico que sea una alternativa al estándar universalmente aceptado (autoinjerto óseo), evitando la alta morbilidad local en la zona donante de dicho estándar.

Diseñando un grupo experimental y otro control, se controlaría la variable confundente del aloinjerto como responsable del aumento de consolidación. El control de esta variable lleva a la formulación de las hipótesis de trabajo: La efectividad de la combinación de aloinjerto con BMP-7 es superior a la del aloinjerto aislado. El responsable del aumento de la osteogénesis es la BMP-7.

Nuestro estudio fue diseñado asumiendo que el aloinjerto es un buen transportador osteoconductor para la BMP-7 y que ésta, a su vez, es una proteína segura¹¹⁴. Por ello nosotros no hemos detectado efectos adversos o complicaciones diferentes cualitativa y cuantitativamente a las que se publican en la bibliografía.

En cuanto a la evaluación de los resultados, la precisión y exactitud de los métodos que verifican si ha habido fusión ósea es muy importante. Así pensamos que la evaluación mediante radiografías simples presentaba escasa fiabilidad, estando sometida a errores sistemáticos. Por lo que decidimos complementarlo con la realización de TC, que ha mostrado mejor exactitud de verificación si hay fusión ósea, con una altísima concordancia¹⁵⁸.

5.3. Valoración de resultados

En nuestros resultados, en cuanto a las características de la población del estudio, tenemos datos similares a los encontrados en la literatura médica sobre este tipo de procedimiento. Es importante el trabajo de Memtosoudis y colaboradores¹⁵⁹, que revisaron la base de datos del National Institute of Health (NIS), representando la mayor base de datos de pacientes hospitalizados en los Estados Unidos y patrocinado por la Agencia para la Investigación y Calidad (AHRQ). El NIS contiene información sobre las altas de hospitalización de aproximadamente 8 millones de ingresos hospitalarios por año¹⁶⁰. Estos autores revisaron los datos de pacientes intervenidos de fusión vertebral primaria, entre los años 1998 y 2006, un total de 261.536 altas, encontrando una edad media para los pacientes intervenidos de fusión posterior muy similar a la de los pacientes de nuestro estudio.

En cuanto a diagnósticos preoperatorios, los datos obtenidos en nuestro trabajo son comparables a los publicados en la base de datos Spine TANGO¹⁶¹, que desde el año 2002, ya con varias versiones, puede considerarse como el primer y más importante registro internacional de datos sobre la columna vertebral, destacando el incremento de las enfermedades degenerativas. En esta base de datos encontramos similitud también en cuanto que la patología degenerativa discal es la más frecuente en los dos sexos, siendo significativamente mayor la frecuencia de fracturas vertebrales en el sexo masculino, relacionado quizás con el empleo (construcción) y determinadas prácticas deportivas más habituales en el hombre.

Como hemos manifestado anteriormente, nosotros no encontramos en nuestros pacientes aumento de las complicaciones ni efectos adversos. Los que surgieron coinciden con los publicados en la literatura médica para cualquier fusión espinal posterolateral lumbar¹⁶².

En nuestro trabajo, siempre analizamos la fusión realizada, centrándonos en el segmento intermedio (L4L5), como han hecho otros autores¹⁶³.

Definimos como objetivos a analizar la fusión o la no fusión, así como la mayor densidad de hueso en la barra ósea de fusión comparando un lado con otro y la continuidad de dicho hueso. Este estudio se realizó mediante TC a todos los pacientes a los dos años de la cirugía y se evaluaron los resultados por tres observadores con una buena tasa de concordancia inter e intraobservador.

Con el análisis de la fusión radiológica pensamos que es la forma más adecuada de evaluar la eficacia de la BMP-7 para la fusión vertebral, como fármaco osteoinductor que es y por lo tanto presumimos que inducirá una mayor formación de hueso. Anderson y cols.¹⁶⁴ afirman que la TC es el método diagnóstico no invasivo más valioso para evaluar el éxito de la artrodesis, así como la calidad y consistencia del hueso formado. La evaluación de los resultados de fusión es tal vez la tarea más importante y más difícil. Las radiografías simples no son fiables, las radiografías de extensión-flexión pueden aportar alguna información extra, pero están limitadas a la calidad de la fijación interna.

Por consiguiente pensamos que nuestro estudio tiene otra **importante fortaleza en cuanto a validez de la evaluación de los resultados** y es el uso siempre de la **TC** para la medición de la fusión en nuestros pacientes.

Podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0.004$) entre los dos grupos, en cuanto a **continuidad**, con relación al tipo de tratamiento empleado (BMP-7).

Valorando el criterio radiológico de densidad del injerto, encontramos que los injertos de mayor **densidad** pertenecen al grupo experimental con significación estadística, relacionándola con la aplicación del tratamiento (BMP-7) en dicho grupo (Stuart-Maxwell's chi-squared=28.88, $df=1$, $p<0.001$).

Así pues concluimos que el aloinjerto más la BMP-7 ha demostrado ser efectivo y seguro para la fusión posterolateral lumbar, mientras que el aporte de aloinjerto aislado parece obtener peores resultados.

Como resultado llamativo en el análisis multivariable sólo la edad es la variable que tiene relación con significación estadística en cuanto a la diferencia de densidad ósea de la barra de fusión.

Al aumentar un año la edad del paciente aumenta en un 5% las diferencias en cuanto a la densidad del hueso de la barra de fusión en el grupo experimental. Así pues cuanto mayor edad tiene el paciente más efectiva es la BMP-7 (Odds ratio. 1,05; Intervalo de confianza 95%-1,1.09; p (Wald's test) 0.059;p (LR-test) 0.051). Esto nos hace recapacitar sobre el valor añadido que pueda tener la BMP-7 en la fusión vertebral en situaciones especiales, como es la de edad avanzada.

5.4. BMP-7 para situaciones especiales

Podemos pensar que la BMP-7 proporciona un complemento y, posiblemente, una alternativa al autoinjerto en pacientes con alto riesgo de no unión: personas de edad avanzada, con diabetes mellitus, con osteoporosis y los fumadores¹⁶⁵.

En concreto en los pacientes de edad avanzada la tasa de pseudoartrosis es especialmente alta, ya que se va disminuyendo el título de células troncales (MSC) en la médula ósea, de 1 de cada 250.000 células, a la edad de 30, a 1 de cada 2.000.000 de células en las personas de 80 años de edad¹⁶⁶.

Otros estudios realizados en pacientes en los que había factores de riesgo para inhibir la unión ósea concluyeron afirmando que la OP-1 parecía ser segura y eficaz en la artrodesis espinal en pacientes en los que existen factores de riesgo médicos adversos¹²⁰.

Dimar y colaboradores¹⁶⁷ presentaron una comparación entre los pacientes sometidos a fusión lumbar posterolateral con BMP frente a autoinjerto, así como entre los que fumaban y los no fumadores. A los dos años después de la cirugía, la fusión lumbar sólida se obtuvo en el 100% de los no fumadores y en el 95% de los

fumadores en el grupo BMP. En el grupo de autoinjerto, se logró la fusión sólida en el 94% de los no fumadores y en el 76% de los fumadores. Fue mayor la tasa de fusión en los pacientes fumadores del grupo BMP que la de los no fumadores del grupo autoinjerto. Los autores concluyeron que la BMP puede mejorar la tasa de fusión en los fumadores que se someten a un solo nivel de fusión posterolateral lumbar.

En la población de nuestro trabajo, los fumadores (37 pacientes) parece encontrarse en un porcentaje de mejora en cuanto a densidad y continuidad de los injertos en el grupo experimental, aunque sin significación estadística. Encontramos diferencias en cuanto al porcentaje de fusiones de densidad alta en los pacientes fumadores del grupo experimental (67,6%) con respecto a los fumadores del grupo control (0%). De igual modo en los pacientes fumadores del grupo experimental hay mayor porcentaje de continuidad de los injertos (67,5%) que no continuidad (32,4%) y en comparación con los fumadores del grupo control también hay diferencias donde los injertos son discontinuos en un 48,6%.

También se ha estudiado el efecto de la BMP-7 en situación de osteoporosis: los resultados obtenidos por Lu y cols¹⁶⁸ en ratas (que fueron ovariectomizada) son esperanzadores, pues la BMP-7, fue capaz de superar los efectos perjudiciales de la deficiencia de estrógenos en la fusión espinal posterolateral y generar una robusta fusión vertebral. En nuestro estudio encontramos efecto similar, aunque sin significación estadística, así las mujeres mayores de 50 años del grupo experimental presentaron una tasa de consolidación con densidad alta del 77,8% frente al 0% en el grupo control donde el 88% la presentaron de densidad media.

Otra situación que podemos denominar especial por su alta tasa de fallo en la fusión es la cirugía de corrección de deformidad espinal en el adulto. Paul y cols¹⁶⁹ examinaron la tasa de reintervenciones en pacientes operados de corrección de deformidad con y sin el uso de BMP; el resultado de su análisis es que hay una disminución de 7,5 veces en el riesgo de reintervención por pseudoartrosis tras fusiones largas utilizando BMP. Esa disminución de la tasa de reintervención es atribuible directamente a la fusión mejorada que se consigue con el uso de la BMP;

esto evita reintervenciones y reingresos posteriores lo cual habla a favor del coste-efectividad de la BMP.

Cabría pues plantearnos si el uso de la BMP-7 debe ser o no generalizado en nuestra práctica clínica o bien dejarlo reservado para las situaciones especiales en las que se presupone dificultad para la consecución de la fusión con éxito¹⁷⁰.

Existe una alta tasa de fracasos de la artrodesis, incluso usando autoinjerto de cresta iliaca¹⁷¹. Esta alta tasa de pseudoartrosis implica un aumento en el número de cirugías de revisión del raquis. Las complicaciones resultantes del aumento de reintervenciones son cada vez más frecuentes.

Si no se obtiene una fusión sólida, pero el montaje está intacto y hay una buena estabilidad en la columna vertebral, el paciente todavía puede tener alivio del dolor con la cirugía. Sin embargo, el implante puede fatigarse y romperse antes de que se produzca la fusión vertebral^{172,173}. Esto es un indicador de la inestabilidad vertebral, soliendo requerirse una segunda operación quirúrgica con alto porcentaje de complicaciones.

Existe una carrera entre la fusión y el fallo de la osteosíntesis. La aparición temprana de fallos de la instrumentación, antes de la unión ósea, apoyan firmemente la idea de que la fijación con la instrumentación no puede ser la forma permanente de fijación y será la fusión ósea el principal objetivo de la intervención.

Por lo tanto, la mejora de la unión ósea es la piedra angular de la mejora de los resultados y de la prevención del fracaso del implante. Parece ser que el uso de BMP-7 ayuda a mejorar los resultados de fusión y por consiguiente a prevenir los fracasos del implante (Figuras 29 a-c) y especialmente en situaciones de riesgo de pseudoartrosis.

En EEUU el uso de la BMP aumentó desde el 5% de los casos de fusión en el año 2003 a 28,1% de los casos de fusión en 2008. Ese uso fue mayor en los casos considerados como situaciones especiales de riesgo, como entre los

pacientes con cirugía previa y entre los que fueron sometidos a procedimientos complejos de fusión (doble abordaje o más de dos niveles de fusión)¹⁷⁴.

5.5. Repercusión económica del uso de BMP7 en cirugía de raquis

Se ha propuesto el uso de BMP para reducir los costes generales de fusión espinal mediante la prevención de las reintervenciones.

En un estudio de revisión se identificaron 15.862 pacientes que fueron sometidos a fusión lumbar por enfermedad degenerativa de un solo nivel en el periodo 2003 a 2007. Se utilizaron modelos de regresión logística, estimaciones de Kaplan-Meier y Cox, modelos de riesgos proporcionales para examinar el riesgo de repetición de fusión, duración de la estancia, y readmisión. Las comparaciones de costes se evaluaron con modelos de regresión lineal. En un año a partir de la cirugía, se asoció la BMP con una disminución de 1,1% absoluto en el riesgo de repetición de fusión (2,3% con BMP vs 3,4% sin BMP, $p = 0,03$) y una odds ratio para la repetición de fusión 0,66 (95% intervalo de 0,47-0,94) tras el ajuste multivariable. El uso de BMP también se asoció con un menor riesgo para la repetición de la fusión a largo plazo. El análisis de costes indicó que la BMP se asoció con un aumento de los costes iniciales para el procedimiento quirúrgico (aumento ajustado 13,9%, 95% intervalo de confianza 9,9% -17,9%), así como los costes totales de un año (10,1% de incremento ajustado, IC 95% 6,2% -14,0%). En un año, el uso de BMP se asoció no sólo con un menor riesgo de repetición de fusión sino también con el aumento de los costes sanitarios. El uso de BMP se asoció con una disminución en la necesidad global a largo plazo para la fusión lumbar de repetición ($p = 0,01$ log rank test). La mediana de los pagos para fusiones realizadas con BMP fue mayor que para las fusiones sin BMP (\$ 42.627 con BMP vs. \$ 38,686 sin BMP, $p < 0,01$). Tras el ajuste multivariable para las características demográficas y operativas, el uso de BMP se asoció con un 13,9% (IC del 95%: 9,9% -18,2%) de incremento de los gastos por la cirugía de fusión inicial. Después del ajuste multivariado BMP no se asoció con una disminución de los gastos¹⁷⁵.

Por otro lado encontramos publicaciones que afirman que la prevención de la necesidad de realizar una reintervención por pseudoartrosis y la eliminación del dolor en el sitio donante de injerto son efectos directos de la BMP que pueden disminuir los costes sanitarios en general¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Si las BMP reducen el número de fallos de fusión entonces serán costoefectivos a largo plazo¹⁷⁹.

La BMP se utiliza cada vez en los procedimientos de fusión espinal, incluyendo los que no están aprobados oficialmente, debido a los beneficios quirúrgicos y posquirúrgicos que proporciona. Según la publicación de 2011 de Lad y cols.¹⁸⁰, tras realizar una revisión de la base de datos del NIS sobre los procedimientos de fusión espinal desde 1993- 2006, parece que el uso de la BMP para la fusión vertebral aumentó el coste del procedimiento en sí, pero a la vez mejoró los resultados y disminuyó la estancia hospitalaria con lo cual aporta finalmente un beneficio neto. Singh y cols ¹⁸¹, también tras realizar una revisión de la base de datos del NIS, entre 2002-2011, concluyeron que el uso de la BMP fuera de indicación había aumentado, encontraron un incremento de los gastos hospitalarios atribuibles a varios factores: pacientes cada vez de más edad, con más comorbilidad, sometidos a cirugías más complejas, así como al creciente uso de la BMP. Sin embargo no se acompañó de un incremento de la estancia hospitalaria ni de las tasas de mortalidad en ese periodo de 10 años.

A esto hay que sumarle el hecho de que las BMP tienen una tasa escasa de complicaciones, la literatura médica reporta tasas de complicaciones con BMP que van desde 0,66% a 21,8%. La tasa de complicación adversa única estadísticamente significativa fue la eyaculación retrógrada en la población sometida a ALIF (7,3%)¹⁸¹.

Aplicado a nuestro trabajo no hemos encontrado complicaciones atribuibles a la BMP-7, no hemos evaluado el incremento del gasto sanitario debido a su uso, pero sí la tasa de reintervenciones de la población del estudio y de las complicaciones, siendo esta muy baja, con lo que indirectamente podríamos pensar en el valor beneficioso de la BMP-7 en cuanto a que se han obtenido resultados beneficiosos en el grupo al que se les ha administrado, apuntando quizás la especial

indicación en situaciones especiales de alto riesgo de fracaso de la fusión, como serían los pacientes de edad avanzada, fumadores y osteopenia.



6. Conclusiones

1. La combinación aloinjerto con BMP-7 como parte del tratamiento de la artrodesis vertebral, es más efectiva que el aporte de aloinjerto sin BMP-7.
2. Esta efectividad alcanza tasas de fusión similares a las publicadas en la bibliografía cuando se utiliza el autoinjerto de cresta iliaca.
3. La efectividad de la combinación aloinjerto con BMP-7 estuvo relacionada con el aumento de edad.



7. Bibliografía

1. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, et al. Clinical and epidemiological research. Extended report: The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):968-974
2. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai KS, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37(11):E668-77
3. Murtezani A, Ibraimi Z, Sllamniku S, Osmani T, Sherifi S. Prevalence and risk factors for low back pain in industrial workers. *Folia Med (Plovdiv)* 2011; 53(3):68-74
4. Bakker EW, Verhagen AP, van Trijffel E, Lucas C, Koes BW. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34(8):E281-93
5. Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2010: Statistical Brief #149. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. 2015[citado 9 Sep 2015]; Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 2006-.2013. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/index.html>
6. Fehlings MG, Tetreault L, Nater A, Choma T, Harrop J, Mroz T, et al. The Aging of the Global Population: The Changing Epidemiology of Disease and Spinal Disorders. *Neurosurgery* 2015;77 Suppl 4:S1-5
7. Waldrop R, Cheng J, Devin C, McGirt M, Fehlings M, Berven S. The Burden of Spinal Disorders in the Elderly. *Neurosurgery* 2015;77 Suppl 4:S46-50
8. Albee FH: Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease. *JAMA* 1911;57:885-6
9. Bono CM, Lee CK. Critical analysis of trends in fusion for degenerative disc disease over the past 20 years: influence of technique on fusion rate and clinical outcome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29(4):455-63

- 10.** Burkus JK, Schuler TC, Gornet MF, Zdeblick TA. Anterior lumbar interbody fusion for the management of chronic lower back pain: current strategies and concepts. *Orthop Clin North Am* 2004; 35(1):25–32
- 11.** Dawson EG, Lotysch M 3rd, Urist MR. Intertransverse process lumbar arthrodesis with autogenous bone graft. *Clin Orthop Relat* 1981;154:90–6
- 12.** Dodd CA, Fergusson CM, Freedman L, Houghton GR, Thomas D. Allograft versus autograft bone in scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg Br* 1981;70:431–4
- 13.** Weinstein JN, Lurie JD, Olson PR, Bronner KK, Fisher ES. United States' trends and regional variations in lumbar spine surgery: 1992–2003. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31(23):2707–14
- 14.** E. Guerado, T. Andrist J.A. Andrades, L. Santos, A. Cerván, G. Guerado y J. Becerra. Artrodesis del raquis. *Ciencia básica. Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56(3):227-44
- 15.** Steinmann JC, Herkowitz HN. Pseudarthrosis of the spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;284:80-90
- 16.** Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury.* 2007;38(Suppl 4):S3–6
- 17.** Steffee AD, J.W. Brantigan. The variable screw placement spinal fixation system: report of a prospective study of 250 patients enrolled in FDA clinical trials. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993;18(9):1160–72
- 18.** Nachemson AL. Failed Back Surgery Syndrome Is the Syndrome of the Failed Back Surgeon! En: Szpalski M, Gunzburg R, editors. *The Failed Spine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p. 213-22
- 19.** Glazer PA, Spencer UM, Alkalay RN, Schwardt J. In vivo evaluation of calcium sulfate as a bone graft substitute for lumbar spinal fusion. *Spine J.* 2001;11(6):395–401
- 20.** Kimura I, Shingu H, Murata M, Hashiguchi H. Lumbar posterolateral fusion alone or with transpedicular instrumentation in L4 –L5 degenerative spondylolisthesis. *J Spinal Disord.* 2001;14(4):301–10.

21. Bridwell KH, Sedgewick TA, O'Brien MF, Lenke LG, Baldus C. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *J Spinal Disord.* 1993;6(6):461–72.
22. DePalma AF, Rothman RH. The nature of pseudoarthrosis. *Clin Orthop.* 1992;284:3–9
23. Brantigan JW. Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation. *Spine(Phila Pa 1976).* 1994;19(11):1271–9
24. Fischgrund JS. An argument for instrumented posterolateral fusion for patients with degenerative spondylolisthesis and spinal stenosis. *Spine(Phila Pa 1976).* 2004;29(2):173–4
25. Lauerma WC, Bradford DS, Transfeldt EE, Ogilvie JW. Management of pseudarthrosis after arthrodesis of the spine for idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73(2):222–36
26. Cummine JL, Lonstein JE, Moe JH, Winter RB, Bradford DS. Reconstructive surgery in the adult for failed scoliosis fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61(8): 1151–61
27. Boden SD, Kang J, Sandhu H, Heller JG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: A prospective, randomized clinical pilot trial. 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(23):2662–73
28. Lund T, Nydegger T, Rathonyi G, Nolte LP, Schlenszka D, Oxland TR. Three-dimensional stabilization provided by the external spinal fixator compared to two internal fixation devices: A biomechanical in vitro flexibility study. *Eur Spine J.* 2003;12(5):474 – 9
29. Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery.* 1997;40(3):588–603
30. Flati G. Chirurgia nella preistoria. Parte I. Provincia Med Aquila. 2004;2:8–11

31. Ollier LL. Traité experimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux.Vol 1.Paris: Mason et Fils;1867
32. Barth A. Histologische Untersuchung über Knochen implantationen. Beitr Pathol Anat Allg Pathol.1895;17:65–142
33. Heiple KG, Chase SW, Herndon CH.A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. J Bone Joint Surg Am. 1963;45:1593-616
34. Oikarinen J, Korhonen LK.The bone inductive capacity of various bone transplanting materials used for treatment of experimental bone defects.Clin Orthop Relat Res.1979; 140:208-15
35. Tuli SM: Bridging of bone defects by massive bone grafts in tumorous conditions and in osteomyelitis. Clin Orthop. 1972;87:60-73
36. Wilson PD, Lance EM.Surgical reconstruction of the skeleton following segmental resection for bone tumors. J Bone Joint Surg Am. 1965;47(8):1629-56
37. Dimar JR, Glassman SD, Steven D. The art of bone grafting. Curr Opin Orthop. 2007;18(3):226-33
38. Dimar JR 2nd, Glassman SD, Burkus JK, Pryor PW, Hardacker JW, Carreon LY.Two-year fusion and clinical outcomes in 224 patients treated with a single-level instrumented posterolat- eral fusion with iliac crest bone graft. Spine J.2009;9(11): 880–5
39. E. Guerado Parra, M. Godino Izquierdo, J. Andrades Gómez y J. Becerra Ratia Osteogénesis terapéutica en cirugía del raquis. Bases científicas de la artrodesis vertebral.II: fundamentos biológicos.Rev Ortop Traumatol. 2005;49(Supl. 1):46-58
40. Goldberg VM, Stevenson S. The biology of bone grafts. Semin Arthroplast. 1993;4(2):58–63
41. Zipfel GJ, Guiot BH, Fessler RG. Bone grafting. Neurosurg Focus. 2003;14(2):e8

42. Bezer M, Kocaoğlu B, Aydin N, Güven O. Comparison of traditional and intrafascial iliac crest bone-graft harvesting in lumbar spinal surgery. *Int Orthop*. 2004;28(6):325-8
43. Catinella FP, De Laria GA, De Wald RL. False aneurysm of the superior gluteal artery. A complication of iliac crest bone grafting. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990; 15(12): 1360-2
44. Escalas F, DeWald RL. Combined traumatic arteriovenous fistula and ureteral injury: a complication of iliac bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(2):270-1
45. Merritt AL, Spinnicke A, Pettigrew K, Alamin TF. Gluteal-sparing approach for posterior iliac crest bone graft: description of a new technique and assessment of morbidity in ninety-two patients after spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(14):1396-400
46. Coventry MB, Tapper EM. Pelvic instability: a consequence of removing iliac bone for grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 1972;54(1):83-101
47. Hamad MM, Majeed SA. Incisional hernia through iliac crest defects. A report of three cases with a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1989;108(6):383-5
48. Ubhi CS, Morris DL. Fracture and herniation of bowel at bone graft donor site in the iliac crest. *Injury*. 1984;16(3):202-3
49. Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;(339): 76-81.
50. Summers BN, Eisenstein SM. Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg Br*. 1989;71(4):677-80
51. Howard JM1, Glassman SD, Carreon LY. Posterior iliac crest pain after posterolateral fusion with or without iliac crest graft harvest. *Spine J*. 2011;11(6):534-7
52. Joshi A, Kostakis GC. An investigation of post-operative morbidity following iliac crest graft harvesting. *Br Dent J*. 2004;196(3):167-71

53. Muschler GF, Takigami H, Nakamoto C. Principios de la artrodesis. En: Herkowitz H, Garfin S, Eismont F, Bell GR, et al, editores. La columna. Vol 1.5ª ed. Elsevier Saunders; 2007. p.385-406
54. Sengupta DK, Truumees E, Patel CK, Kazmierczak C, Hughes B, Elders G, Herkowitz HN. Outcome of local bone versus autogenous iliac crest bone graft in the instrumented posterolateral fusion of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(9):985-91
55. Schizas C, Triantafyllopoulos D, Kosmopoulos V, Stafylas K. Impact of iliac crest bone graft harvesting on fusion rates and postoperative pain during instrumented posterolateral lumbar fusion. *Int Orthop* 2009;33(1):187–9. Epub 2007 Aug 28
56. García-Gareta E, Coathup. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*. 2015;81:112-21
57. Rihn JA, Kirkpatrick K, Albert TJ. Graft options in posterolateral and posterior interbody lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(17):1629-3958.
58. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. Bone-graft substitutes: facts, fictions and applications. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(Suppl 2):98–103
59. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(3):454–64
60. Van Heest A, Swiontkowski M. Bone-graft substitutes. *Lancet*. 1999;353(Suppl 1):S28–9
61. Faour O, Dimitriou R, Cousins CA, Giannoudis PV. The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: any specific needs? *Injury*. 2011;42(Suppl 2):S87–90
62. Kobbe P, Tarkin IS, Frink M, Pape HC. Voluminous bone graft harvesting of the femoral marrow cavity for autologous transplantation. An indication for the Reamer-Irrigator-Aspirator (RIA) technique. *Unfallchirurg*. 2008;111(6):469-72

63. Dimitriou R1, Mataliotakis GI, Angoules AG, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. *Injury*. 2011;42(Suppl 2):S3-15
64. R. Pfeifer, P. Kobbe, M. Knobe, H.-C. Pape. Das Reamer-Irrigator-Aspirator (RIA)-System. *Operative Orthopädie und Traumatologie. Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Aachen. Springer. Verlag; 2011. p 446-52*
65. Han F, Peter L, Lau ET, Thambiah J, Murphy D, Kagda FH. Reamer Irrigator Aspirator bone graft harvesting: Complications and outcomes in an Asian population. *Injury*. 2015;46(19):2042–51
66. Fischer CR, Cassilly R, Cantor W, Edusei E, Hammouri Q, Errico T. A systematic review of comparative studies on bone graft alternatives for common spine fusion procedures. *Eur Spine J*. 2013; 22(6):1423–35
67. Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *J Dent Res*. 2012;91(8):736–44
68. Berven S, Tay BK, Kleinstueck FS, Bradford DS. Clinical applications of bone graft substitutes in spine surgery: consideration of mineralized and demineralized preparations and growth factor supplementation. *Eur Spine J* 2001;10(Suppl 2):S169–77
69. Khan SN, Cammisa FPJ, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13(1):77–86
70. Manyalich M, Navarro A, Koller J, Loty B, de Guerra A, Cornu O, et al. European quality system for tissue banking. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2035–43
71. Bauer TW, Muschler G. Bone graft materials: An overview of the basic science. *Clin Orthop* 2000;371:10-27
72. Kleinstueck FS, Hu SS, Bradford DS. Use of allograft femoral rings for spinal deformity in adults. *Clin Orth Relat Res*. 2002; 394:84-91
73. Cohen DB, Chotivich A, Fujita T, Wong TH, Huckell CB, Sieber AN, et al: Pseudoarthrosis repair: Autogenous iliac crest versus femoral ring allograft. *Clin Orthop* 2000;371:46-55

74. Buttermann GR, Glazer PA, Hu SS, Bradford DS: Revision of failed lumbar fusions. A comparison of anterior autograft and allograft. Spine (Phila Pa 1976). 1997;22(23):2748-55
75. Burchardt H, Enneking WF. Transplantation of bone. Surg Clin North Am. 1978;58(2):403-27.
76. Goldberg VM, Stevenson S. Natural history of autografts and allografts. Clin Orthop Relat Res. 1987;225:7-16
77. An HS, Lynch K, Toth J. Prospective comparison of autograft vs. allograft for adult posterolateral lumbar spine fusion: differences among freeze-dried, frozen, and mixed grafts. J Spinal Disord 1995;8(2):131-5
78. Buttermann GR, Glazer PA, Bradford DS. The use of bone allografts in the spine. Clin Orthop. 1996;324:75-85
79. Ehler DM, Vaccaro AR. The use of allograft bone in lumbar spine surgery. Clin Orthop 2000;(371):38-45.
80. Sandhu HS, Grewal HS, Parvataneni H. Bone grafting for spinal fusion. Orthop Clin North Am. 1999;30(4):685-98
81. Garbuz DS, Masri BA, Czitrom AA. Biology of allografting. Orthop Clin North Am. 1998;29(2):199-204
82. Berry DJ, Muller ME. Revision arthroplasty using an antiprotrusion cage for massive acetabular deficiency. J Bone Joint Surg Br. 1992; 74:711-15
83. Padgett DE, Kull L, Rosenberg A, Sumner DR, Galante JO. Revision of the acetabular component without cement after total hip arthroplasty: Three to six year follow-up. J Bone Joint Surg Am. 1993;75 (5):663-73
84. Espersen JO, Klaerke A, Buhl M, Eriksen EF, Fode K, Krøyer L. Treatment of cervical disc disease using Cloward's technique. I. General results, effect of different operative methods and complications in 1,106 patients. Acta Neurochir (Wien). 1984;70(1-2):97-114

- 85.** Bostrom MP, Camacho NP. Potential role of bone morphogenetic proteins in fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998;355: S274-82
- 86.** Sciadini MF, Johnson KD. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as a bone-graft substitute in a canine segmental defect model. J Orthop Res. 2000;18(2):289-302
- 87.** Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science. 1965;150(3698):893–9
- 88.** Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. J Dent Res. 1971; 50(6):1392–406
- 89.** Lovell T, Dawson EG, Nilsson OS, Urist MR. Augmentation of spinal fusion with bone morphoprotein in dogs. Clin Orthop Relat Res. 1989;243:266-74
- 90.** Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW. Nobel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. Science 1988;242(4885):1528-34
- 91.** Lissenberg-Thunnissen SN, de Gorter DJ, Sier CF, Schipper IB. Use and efficacy of bone morphogenetic proteins in fracture healing. Int Orthop. 2011; 35(9):1271–80
- 92.** Jain AP, Pundir S, Sharma A. Bone morphogenetic proteins: the anomalous molecules. J Indian Soc Periodontol. 2013; 17(5):583–6
- 93.** Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Bigham-Sadegh. A Bone morphogenetic proteins: a powerful osteoinductive compound with non-negligible side effects and limitations. Biofactors. 2014;40(5):459-81
- 94.** Dabra S, Chhina K, Soni N, Bhatnagar R. Tissue engineering in periodontal regeneration: a brief review. Dent Res J. 2012; 9(6):671–80
- 95.** Boden SD. Clinical application of the BMPs. J Bone Joint Surg Am. 2001;83(Suppl 1):S161
- 96.** Boden SD, Schimandle JH. Biologic enhancement of spinal fusion. Spine (Phila Pa 1976). 1995;20(24 Suppl):113S–23S.

- 97.** Cook SD, Barrack RL, Shimmin A, Morgan D, Carvajal JP. The use of osteogenic protein-1 in reconstructive surgery of the hip. *J Arthroplasty*. 2001;16(8 Suppl 1):88–94
- 98.** Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2007;11(30):1–150
- 99.** Mussano F, Ciccone G, Ceccarelli M, Baldi I, Bassi F. Bone morphogenetic proteins and bone defects: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(7):824–30
- 100.** Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, Cook SD. The effect of osteogenic protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(6):803–16
- 101.** Pola E, Nasto L, Tampieri A, Lattanzi W, Di Giacomo G, Colangelo D, et al. Bioplasty for vertebral fractures: preliminary results of a pre-clinical study on goats using autologous modified skin fibroblasts. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1 Suppl 2):139–42
- 102.** Piedra ME, Ros MA. BMP signaling positively regulates Nodal expression during left right specification in the chick embryo. *Development*. 2002 Jul;129(14):3431–40.
- 103.** Dale L, Howes G, Price BM, Smith JC. Bone morphogenetic protein 4: a ventralizing factor in early *Xenopus* development. *Development*. 1992 Jun;115(2):573–85
- 104.** Hogan BL. Bone morphogenetic proteins in development. *Curr Opin Genet Dev*. 1996;6(4):432–8
- 105.** Chen X, Kidder LS, Lew WD. Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur. *J Orthop Res*. 2002; 20(1): 142–50
- 106.** Issack PS, DiCesare PE. Recent advances toward the clinical application of bone morphogenetic proteins in bone and cartilage repair. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2003; 32(9): 429–36

- 107.** Lane JM, Tomin E, Bostrom MP. Biosynthetic bone grafting. Clin Orthop Relat Res. 1999; 367 (Supl.): S107–17
- 108.** Makino T, Hak DJ, Hazelwood SJ, Curtiss S, Reddi AH. Prevention of atrophic nonunion development by recombinant human bone morphogenetic protein-7. J Orthop Res. 2005; 23(3): 632–8
- 109.** Seeherman H, Li R, Wozney J. A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A (Suppl. 3): 96–108
- 110.** Vogelín E, Jones NF, Huang JI, Brekke JH, Lieberman JR. Healing of a critical-sized defect in the rat femur with use of a vascularized periosteal flap, a biodegradable matrix, and bone morphogenetic protein. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87(6):1323-31
- 111.** Zhao M, Xiao G, Berry JE, Franceschi RT, Reddi A, Somerman MJ. Bone morphogenetic protein 2 induces dental follicle cells to differentiate toward a cementoblast/osteoblast phenotype. J Bone Miner Res. 2002; 17(8): 1441–51
- 112.** Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GFOsteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. J Bone Joint Surg Am. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8
- 113.** Papanna, MC, Al-Hadithy N, Somanchi BV, Sewell MD, Robinson PM, Khan SA, et al. The use of bone morphogenic protein-7 (OP-1) in the management of resistant non-unions in the upper and lower limb. Injury. 2012;43(7):1135–40
- 114.** Delawi D, Dhert WJ, Rillardón L, Gay E, Prestamburgo D, García-Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of osteogenic protein-1 in instrumented posterolateral fusions: report on safety and feasibility. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(12):1185-91
- 115.** Johnsson R, Strömqvist B, Aspenberg P. Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. Spine (Phila Pa 1976). 2002; 27(23):2654-61

- 116.** Vaccaro AR, Chiba K, Heller JG, Patel TCh, Thalgott JS, Truumees E, et al. Bone grafting alternatives in spinal surgery. *Spine J.* 2002 May-Jun; 2(3):206-15
- 117.** Vaccaro AR, Anderson DG, Patel T, Fischgrund J, Truumees E, Herkowitz HN, Phillips F, et al. Comparison of OP-1 Putty (rhBMP-7) to iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis: a minimum 2-year follow-up pilot study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(24):2709-16
- 118.** Vaccaro AR, Patel T, Fischgrund J, Anderson DG, Truumees E, Herkowitz H, et al. A 2-year follow-up pilot study evaluating the safety and efficacy of op-1 putty (rhbmp-7) as an adjunct to iliac crest autograft in posterolateral lumbar fusions. *J Eur Spine J.* 2005; 14(7):623-9
- 119.** Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, Yamane S, Bauer TW, Togawa D. A prospective randomized study of posterolateral lumbar fusion using osteogenic protein-1 (OP-1) versus local autograft with ceramic bone substitute: emphasis of surgical exploration and histologic assessment. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31(10): 1067-74
- 120.** Govender PV, Rampersaud YR, Rickards L, Fehlings MG. Use of osteogenic protein-1 in spinal fusion: literature review and preliminary results in a prospective series of high-risk cases. *Neurosurg Focus.* 2002;13(6):e4
- 121.** Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(6):1032–44
- 122.** Cook Sd, Dalton JE, Tan EH, Whitecloud TS 3rd, Rueger DC. In vivo evaluation of recombinant human osteogenic protein (rhOP-1) implantas as a bone graft substitute for spinal fusions. *Spine (Phila Pa 1976).* 1994;19(15):1655-63
- 123.** Grauer JN, Patel TC, Erulkar JS, Troiano NW, Panjabi MM, Friedlaender GE. 2000 Young Investigator research award winner: evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(2):127-33

- 124.** Paramore CG, Lauryssen C, Rauzzino MJ, Wadlington VR, Palmer CA, Brix A. The safety of OP-1 for lumbar fusion with decompression: a canine study. *Neurosurgery* 1999;44(5):1151-5
- 125.** Dahabreh Z, Dimitriou R, Giannoudis PV. Health economics: a cost analysis of treatment of persistent fracture non-unions using bone morphogenetic protein-7. *Injury* 2007;38(3):371-7
- 126.** Wozney JM, Rosen V, Byrne M, Celeste AJ, Moutsatsos I, Wang EA. Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci Suppl.* 1990;13:149-56
- 127.** Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, Wozney JM. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(8):1425-35
- 128.** Marchesi DG. Spinal fusions: bone and bone substitutes. *Eur Spine J.* 2000;9:372-8
- 129.** Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66(8):271-3
- 130.** Flórez García MT, García Pérez MA, García Pérez F, Armenteros Pedreros J, Álvarez Prado A, Martínez Lorente MD. Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación (Madr).* 1995;29:138-45
- 131.** Fairbank JC, Pynsent PB, The Oswestry Disability Index. *Spine* 2000; 25(22): 2940-52
- 132.** Tan GH, Boss BG, Thorpe PJ, Williams RP. CT-based classification of long spinal allograft fusion. *Eur Spine J.* 2007;16 (11):1875-1881
- 133.** Shah RR, Mohamed S, Saifuddin A, Taylor BA. Comparison of plain radiographs with CT scan to evaluate interbody fusion following the use of titanium interbody cages and transpedicular instrumentation. *Eur Spine J.* 2003;12(4):378-85
- 134.** McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika.* 1947;12:153-7

- 135.** Stuart AA. A test for homogeneity of the marginal distributions in a two-way classification. *Biometrika* 1995 ;42:412-6
- 136.** Sigmundsson FG, Jonsson B, Stromqvist B. Preoperative pain pattern predicts surgical outcome more than type of surgery in patients with central spinal stenosis without concomitant spondylolisthesis: a register study of 9051 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*.2014;39(3):E199–E210
- 137.** Forsth P, Michaelsson K, Sanden B. Does fusion improve the outcome after decompressive surgery for lumbar spinal stenosis?: A two year follow-up study involving 5390 patients. *Bone Joint J*.2013; 95-B:960–5
- 138.** Ye YP, Chen D, Xu H. The comparison of instrumented and non-instrumented fusion in the treatment of lumbar spondylolisthesis: a meta-analysis. *Eur Spine J*. 2014;23(9):1918–26
- 139.** Guerado E, Fuerstenberg CH. What bone graft substitutes should we use in post-traumatic spinal fusion? *Injury* 2011;42(supple2):64-71
- 140.** Ahlmann E, Patzakakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of Anterior and Posterior Iliac Crest Bone Grafts in Terms of Harvest-Site Morbidity and Functional Outcomes. *J Bone Joint Surg Am*.2002; 84-A(5): 716 -20
- 141.** Sasso R, LeHuec JC, Shaffrey C. Spine Interbody Research Group. Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar inter body fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment. *J Spinal Disord Tech*.2005;18 Suppl:77-81
- 142.** Kho VK, Chen WC. Posterolateral fusion using laminectomy bone chips in the treatment of lumbar spondylolisthesis. *Int Orthop*.2008;32(1):115–9
- 143.** Couture J, Cabana F. Irradiated Allograft Bone in Spine Surgery: To Culture or Not? A Single Center Retrospective Study. *Spine (Phila Pa 1976)*.2013;38(7):558-63
- 144.** Mikhael MM, Huddleston PM, Nassr A. Postoperative culture positive surgical site infections after the use of irradiated allograft, nonirradiated allograft, or autograft for spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*.2009;34(22):2466–8

- 145.** Buck BE, Malinin TI, Brown MD. Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 240:129–36
- 146.** Gibson S, McLeod I, Wardlaw D, Urbaniak S. Allograft versus autograft in instrumented posterolateral lumbar spinal fusion: a randomized control trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002; 27(15): 1599–1603
- 147.** Nakazawa T, Takaso M, Imura T, Adachi K, Fukushima K, Saito W. Autogenous iliac crest bone graft versus banked allograft bone in scoliosis surgery in patients with Duchenne muscular dystrophy. *In Orthop.* 2010;34(6):855–61
- 148.** Hedequist D, Yeon H, Emans J. The Use of Allograft as a Bone Graft Substitute in Patients With Congenital Spine Deformities. *J Pediatr Orthop* 2007;27(6):686-9
- 149.** Price CT, Connolly JF, Carantzas AC, Ilyas I. Comparison of bone grafts for posterior spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(8):793-8
- 150.** Blanco JS, Sears CJ. Allograft bone use during instrumentation and fusion in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(12): 1338-42
- 151.** Oryan A, Alidadi S, Moshiri A. Current concerns regarding healing of bone defects. *Hard Tissue* 2013;2(2):13
- 152.** Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update. *Injury.* 2005; 36 Suppl 3:S20—7
- 153.** Donati D, Di Bella C, Lucarelli E, Dozza B, Frisoni T, Aldini NN, Giardino R. OP-1 application in bone allograft integration: preliminary results in sheep experimental surgery *Injury.* 2008;39 Suppl 2:S65–72
- 154.** Lietman SA, Inoue N, Rafiee B, Deitz LW, Chao EY. The effect of recombinant human osteogenic protein-1 on allograft incorporation. *J Bone Joint Surg Br .* 2005;87(9):1292-7

- 155.** Fukuroku J, Inoue N, Rafiee B, Sim FH, Frassica FJ, Chao EY. Extracortical bone-bridging fixation with use of cortical allograft and recombinant human osteogenic protein-1. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(7):1486–96.
- 156.** Zhang H, Wang F, Ding L, Zhang Z, Sun D, Feng X, An J, Zhu Y. A meta analysis of lumbar spinal fusion surgery using bone morphogenetic proteins and autologous iliac crest bone graft. *PLoS One*. 2014;9(6):e97049. doi: 10.1371/journal.pone.0097049. eCollection 2014.
- 157.** Ong KL, Villarraga ML, Lau E, Carreon LY, Kurtz SM, Glassman SD. Off-label use of bone morphogenetic proteins in the United States using administrative data. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(19):1794-800
- 158.** Tang ZB, Cao JK, Wen N, Wang HB, Zhang ZW, Liu ZQ, et al. Posterolateral spinal fusion with nano-hydroxyapatite- collagen/PLA composite and autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012;6(4):325-36
- 159.** Memtsoudis SG, Vougioukas VI, Ma Y, Gaber-Baylis LK, Girardi FP. Perioperative morbidity and mortality after anterior, posterior and anterior/posterior spine fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(22):1867-77
- 160.** HCUP Overview. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD [June 2015; 20 sep 2015]. Disponible en: www.hcup-us.ahrq.gov/overview.jsp.
- 161.** Melloh M, Staub L, Aghayev E, Zweig T, Barz T, Theis JC, et al. The international spine registry SPINE TANGO: status quo and first results. *Eur Spine J*. 2008; 17(9):1201–9
- 162.** Glassman SD, Howard J, Dimar J, Sweet A, Wilson G, Carreon L. Complications With rhBMP-2 in Posterolateral Spine Fusion: A Consecutive Series of One Thousand Thirty-Seven Cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36 (22):1849-54
- 163.** Acosta FL, Cloyd JM, Aryan HE, Ames CP. Patient satisfaction and radiographic outcomes after lumbar spinal fusion without iliac crest bone graft or transverse process fusion *J Clin Neurosci*. 2009;16 (9):1184-7

- 164.** Helm G, Anderson DG, Andersson GB, Boden SD, Damien C, Ebara S, et al. Summary statement: Bone Morphogenetic proteins:basic science. Spine. 2002;27(16 suppl 1):S9
- 165.** Leacha J, Bittar RG. BMP-7 (OP-1) safety in anterior cervical fusion surgery. J Clin Neurosci.2009;16(11):1417-20
- 166.** Caplan AI, Reuben D, Haynesworth SE. Cell-based tissue engineering therapies: the influence of whole body physiology. Adv Drug Deliv Rev. 1998;33(1-2): 3-14
- 167.** Dimar JR, Glassman SD, Burkus KJ, Carreon LY. Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/ compression resistant matrix versus iliac crest bone graft. Spine (Phila Pa 1976). 2006;31:2534-40.
- 168.** Lu J, Bhargav D, Wei AQ, Diwan A. Posterolateral intertransverse spinal fusion possible in osteoporotic ratswith BMP-7 in a higher dose delivered on a composite carrier.Spine (Phila Pa 1976). 2008 Feb 1;33(3):242-9
- 169.** Paul JC, Lonner BS, Vira S, Kaye ID, Errico TJ. Use of Recombinant Bone Morphogenetic Protein is Associated with. Reduced Risk of Reoperation after Spine Fusion for Adult Spinal Deformity.Spine (Phila Pa 1976). 2015;[Epub ahead of print]
- 170.** Branfoot T.Research directions for bone healing.Injury. 2005; 36S:S51—4
- 171.** France JC, Yaszemski MJ, Laueran WC, Cain JE, Glover JM, Lawson KJ.A Randomized Prospective Study of Posterolateral Lumbar Fusion: Outcomes With and Without Pedicle Screw Instrumentation.Spine (Phila Pa 1976).1999;24(6):553–60
- 172.** Kowalski RJ, Ferrara LA, Benzel EC.Biomechanics of bone fusion Neurosurg Focus. 2001; 10(4):E2
- 173.** Faraj AA, Webb JK.Early complications of spinal pedicle screw.Eur Spine J. 1997; 6(5):324-6
- 174.** Deyo RA, Ching A, Matsen L, Martin BI, Kreuter W, Jarvik JG. Use of Bone Morphogenetic Proteins in Spinal Fusion Surgery for Older Adults with Lumbar

Stenosis: Trends, Complications, Repeat Surgery, and Charges. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(3): 222–30

175. Cahill KS, Chi JH, Groff MW, McGuire K, Afendulis CC, Claus EB. Outcomes for Single-Level Lumbar Fusion: The Role of Bone Morphogenetic Protein. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36(26): 2354–62

176. Glassman SD, Carreon LY, Campbell MJ, Johnson JR, Puno RM, Djurasovic M, Dimar JR. The perioperative cost of Infuse bone graft in posterolateral lumbar spine fusion. *Spine J*. 2008; 8(3):443-8

177. Ackerman SJ, Mafilios MS, Polly DW Jr Economic evaluation of bone morphogenetic protein versus autogenous iliac crest bone graft in single-level anterior lumbar fusion: an evidence-based modeling approach. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002; 27(16 Suppl 1):S94-9

178. Polly DW Jr, Ackerman SJ, Shaffrey CI, Ogilvie JW, Wang JC, Stralka SW, Mafilios MS, Heim SE, Sandhu HS. A cost analysis of bone morphogenetic protein versus autogenous iliac crest bone graft in single-level anterior lumbar fusion. *Orthopedics*. 2003; 26(10):1027-37

179. Rihn JA, Gates C, Glassman SD, Phillips FM, Schwender JD, Albert TJ. The use of bone morphogenetic protein in lumbar spine surgery. *Instr Course Lect*. 2009;58:677-88

180. Lad SP, Nathan JK, Boakye M. Trends in the Use of Bone Morphogenetic Protein as a Substitute to Autologous Iliac Crest Bone Grafting for Spinal Fusion Procedures in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(4):E274-81

181. Singh K, Ahmadinia K, Park DK, Nandyala SV, Marquez-Lara A, et al. Complications of spinal fusion with utilization of bone morphogenetic protein: a systematic review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(1):91-101



8. Anexos

Créditos

En nuestra Unidad de raquis hay un programa de investigación sobre utilización de terapia celular y BMP en artrodesis lumbar. Para ello se diseñaron dos brazos fundamentales de investigación: uno clínico y otro básico.

La presente tesis se ha desarrollado dentro del brazo de investigación clínica en el que durante los últimos 10 años, se han realizado dos proyectos sobre artrodesis lumbar y lumbosacra con la utilización de BM-7:

1. Proyecto de la Consejería de Salud PI-0437-2007.

Título del proyecto: Estudio de la efectividad de la BMP-7 en la artrodesis posterolateral del raquis lumbar.

Entidades participantes: Empresa Pública Hospital Costa del Sol.

Duración, desde: 2008 hasta: 2009.

Beca de la Consejería de Salud.

Investigador Principal: Dr. E Guerado

Investigadora: Dra. Ana M^a Cerván.

Para la artrodesis del raquis es necesario una fijación quirúrgica y un aporte biológico. El objetivo del presente proyecto consiste en encontrar un método efectivo de aporte biológico que sea una alternativa al estándar universalmente aceptado (autoinjerto óseo), evitando la alta morbilidad local en la zona donante de dicho estándar. La consecución del objetivo evitaría una alta morbilidad en una gran población de pacientes.

2. Ensayo Clínico multicéntrico europeo.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, multicéntrico con BMP-7 Ossigraft en Fusiones instrumentadas posterolaterales (Artrodesis vertebral lumbar).

Promotor: Universidad Médica Central de Utrecht (Holanda).

Código: EU 101 EUDRACT CT nº 2004-000675-34.

IP:Dr. Van Marken.

IP en HCS: Dr. E Guerado; Investigadora: Dra. Ana M^a Cerván.

Autorización Ministerio de Sanidad 21 Diciembre 2004.

Ensayo clínico aleatorizado. Es un estudio multicéntrico, donde se intervino quirúrgicamente una cohorte prospectiva de pacientes a los que se les practicó una artrodesis lumbar con una misma instrumentación pedicular (Xia[®], Stryker, Kalamazoo, Estados Unidos). Se aplicó aleatoriamente a un grupo de pacientes autoinjerto de cresta ilíaca con el objetivo de promover la osteogénesis, mientras que en el otro se aplicó BMP-7.

Los resultados mostraron que ésta consiguió una formación de hueso similar a la del autoinjerto, si bien este estudio tenía como objetivo comparar los efectos de ambos elementos (autoinjerto y BMP-7) en condiciones similares, pero en un segmento reducido (L4-L5) de fijación, sin obviar condicionantes como la necesidad de fusión en segmentos mayores.

